Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

STOFFWECHSEL BEI SPIROERGOMETRISCHER BELASTUNG IN ABHÄNGIGKEIT VON DER KALIUMKONZENTRATION IM SERUM

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ludwig Kammermayer

aus Neukirchen b.Hl. Blut

Würzburg, den 3. Dezember 1980

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

STOFFWECHSEL BEI SPIROERGOMETRISCHER BELASTUNG IN ABHÄNGIGKEIT VON DER KALIUMKONZENTRATION IM SERUM

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ludwig Kammermayer

aus Neukirchen b.Hl. Blut

Würzburg, den 3. Dezember 1980

Referent:	Professor Dr. med. W. Gross
Korreferent:	Professor Dr. med. H. Franke
Dekan:	Professor Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543521_0024

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
	(Allgemeines und pharmakologische Vorbemerkungen zu den Testsubstanzen)	
II.	LABORMETHODIK	4
	1. Pyruvatbestimmung im Serum	4
	1.1. Prinzip (nach CZOCH, LAMPRECHT)	4
	1.2. Durchführung	4
	2. Lactatbestimmung im Serum	5
	2.1. Prinzip (nach GUTHMANN, WAHLEFELD)	5
	2.2. Durchführung	7
	3. Glucosebestimmung im Serum	8
	3.1. Prinzip (nach SCHMIDT)	8
	3.2. Durchführung	9
	4. Elektrolytbestimmung im Serum	10
	5. Spiroergometrie	11
	5.1. Ergometer	11
	5.2. Spirometrie	11
	6. Statistische Auswertung	12

Seite

7. Versuchsverlauf und Versuchsaufbau 14

7.1. Voruntersuchung 15
7.2. Erstversuch 16
7.3. Zweitversuch 19
7.4. Drittversuch 19

III. ERGEBNISSE 20

A) Serumergebnisse 20

1. Verhalten der Elektrolyte im Serum 20
1.1. Kaliumverhalten 20
1.2. Natriumverhalten 22

2. Verhalten von Glucose im Serum 24

3. Verhalten von Pyruvat im Serum 27

4. Verhalten von Lactat im Serum 29

B) Verhalten der Kreislaufparameter 31

1. Pulsverhalten 31

2. Blutdruckverhalten 33
(systol. und diastol.)

C) Verhalten der spiroergometrischen Meßgrößen 37

1. Die Leistung 37
1.1. bei max. Belastung 39
1.2. im steady-state 41

Seite

2. A M V (l/min.) 43

3. Max. Sauerstoffaufnahme (=VO_2) 45

4. Volumen Sauerstoff je Pulsschlag bei max. Belastung (= VO_2/Puls) 47

5. Respiratorischer Quotient = RQ 49

6. Atemäquivalent = AÄQ 52

7. Gesamtsauerstoffverbrauch (l) 55

8. Anaerober Verbrauch (l) 57

IV. DISKUSSION 59

V. ZUSAMMENFASSUNG 69

Literaturverzeichnis 72

A B K Ü R Z U N G E N

AÄQ	Atemäquivalent
AMV	Atemminutenvolumen (l/min.)
BTPS	Body-Temperature Pressure Saturated
MFM	Mittlerer Fehler des Mittelwertes
MW	Mittelwert
n.s.	nicht signifikant
RQ	Respiratorischer Quotient
STPD	Standard Temperature Pressure Dry
VO_2	max. Sauerstoffaufnahme (l/min)
VO_2/Puls	Sauerstoffpuls (ml)
+*	Siehe Text!

I. E I N L E I T U N G

GETESTETE SUBSTANZEN

Allgemeines und pharmakologische Vorbemerkungen

DIURETIKA: MEFRUSID (Baycaron^{R}) á 25 mg
MEFRUSID á 25 mg)
TRIAMTEREN á 25 mg) = KOMBINATION

Als Volksseuche Nr. 1 gelten heute neben dem Karzinom die Herz- und Kreislauferkrankungen. Da diese ätiologisch auf Risikofaktoren wie Nikotin, erhöhter Lipidspiegel, Diabetes, Hochdruck zurückzuführen sind, versucht man zuerst kausal diese Risikofaktoren bereits prophylaktisch durch entsprechende Lebensweise, Diät und Medikamente soweit möglich zu vermeiden.
Zentrale Thematik ist dabei die Behandlung eines meist erschwerend wirkenden Hochdruckes. Diese Therapie ist in aller Regel eine Dauertherapie.

Zur Monotherapie, vor allen Dingen bei Hochdruckformen nach Studie WHO 1 und 1 - 2 genügt oft die alleinige Gabe eines geeigneten Saluretikums. Hier hat sich u.a. auch Mefrusid bewährt, das eine protrahiert verlaufende natriuretische Wirkung hat und zusätzlich einen relativ günstigen Na^{+}/K^{+}-Quotienten. Dabei zeichnet sich dieses Medikament bei einer Wirkungsdauer von 20 bis 24 Stunden durch gute Verträglichkeit, hohe NaCl-Ausscheidung aus, während der Kaliumverlust als geringfügig zu bezeichnen ist (BRODYN).
Es gibt aber Situationen, in denen die permanente Gabe dieses Saluretikums im Hinblick auf seine dennoch vorhandene kaliure-

tische Eigenschaft etwas problematischer sein kann bzw. einer sorgfältigen Überwachung bedarf. Dies gilt einerseits für die Langzeitbehandlung bei Hypertonie, bei der einerseits die Glucosetoleranz nicht über Bedarf strapaziert werden sollte, wie für eine eventuell entstehende Hyperurikämie; andererseits ist an die Wechselwirkung zwischen Glykosid-Effekt und den Elektrolyt-Stoffwechsel zu denken.

Gerade im Hinblick darauf, daß Antihypertonikabehandlung häufig vergesellschaftet ist mit einer Glykosidtherapie, sind die hier diskutierten Zusammenhänge wichtig. Zentrales Problem dabei ist, daß der Glykosideffekt bei einer bestehenden Hypokaliämie zu Arrhythmien und einer Digitalisüberempfindlichkeit führt. Von diesem Gesichtspunkt her wäre es wünschenswert, daß eine saliuretische Therapie den Na^+/K^+-Quotienten im Gleichgewicht hält, was durch die gleichzeitige Verabreichung einer antikaliuretischen Substanz wie Triamteren möglich sein sollte.

Triamteren (2.4.7 - Triamo-6-phenylpteridin) zählt zu den antikaliuretisch wirkenden Diuretika, welche die renalen Effekte des Aldosterons antagonistisch beeinflussen. Es steigert die Na^+-Ausscheidung (BABA), die durch Aldosteron gesenkt wird und verhindert die K^+-Ausscheidung, die durch Aldosteron erhöht wird. Eine Diuresesteigerung stellt sich nach peroraler Verabreichung schon ungefähr nach 30 Minuten ein, das Maximum wird nach ungefähr 2 - 4 Stunden erreicht, und die Wirkung hält ungefähr 10 Stunden an (LASSEN u. MITARBEITER). Die kaliumsparende Wirkung des Triamterens hält jedoch länger an als seine natriuretische Wirkung. MIGONE u. MITARBEITER geben an, daß sie 24 Stunden andauert.
Der Antagonismus zu Aldosteron ist aber nicht kompetitiv, da

Triamteren im Gegensatz zu Spironolakton unabhängig von der Anwesenheit von Aldosteron ist; dies läßt sich unter anderem dadurch beweisen, daß Triamteren auch nach Ausschaltung der Aldosteronsekretion bei nebennierenlosen Tieren (HUBER) wirkt.
Als Monosubstanz wird Triamteren wegen seiner schwach diuretischen Wirkung kaum verwendet, dagegen bietet sich die Substanz aufgrund der antikaliuretischen Eigenschaften als guter Kombinationspartner in Saluretika an.
Bei Dauertherapie wurden beim Menschen keine toxischen Wirkungen beobachtet (SHALDON).

Die Beweggründe für die Kombination von Mefrusid mit Triamteren waren meiner Ansicht nach folgende:
Diuretika, die wie Triamteren am distalen Tubulus die Kaliumausscheidung über einen Austausch gegen Natrium vermindern, müssen naturgemäß schwach diuretisch wirken, da in das distale Konvolut nur etwa 10 % der glomerulär filtrierten Flüssigkeitsmenge gelangen und der Harn im distalen Tubulusabschnitt hypoton ist. Substanzen, die dagegen im kortikalen bzw. medullären Abschnitt der Henleschen Schleife die Natrium-Resorption hemmen, wirken stärker natriuretisch, begünstigen dafür durch die höhere Natriumkonzentration im distalen Konvolut eine verstärkte passive Kalium-Sekretion.

Aus dieser Überlegung mußte die Kombination von saluretischen mit antikaliuretisch wirkenden Substanzen einerseits in Addition der natriuretischen und andererseits zur Aufhebung der kaliuretischen Effekte führen. Dieser Nachweis oder eventuelle Widerspruch zu früher war mit eine der Aufgaben dieser Dissertationsarbeit.

II. L A B O R M E T H O D I K

1. P y r u v a t b e s t i m m u n g i m S e r u m

1.1. Prinzip (nach CZOCH R.; LAMPRECHT W.)

Pyruvat wird durch NADH + H^+ zu L-Lactat reduziert, wobei Lactat-Dehydrogenase (LDH) als Katalysator wirkt:

$$\text{Pyr.} + \text{NADH} + H^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{L-Lactat} + NAD^+$$

Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt weit auf der rechten Seite, so daß ein genauer quantitativer Umsatz gewährleistet ist, sofern die NADH-Konzentration größer als 0,01 mM ist (nach HOHORST H.J., MC QUATE, ROWDELL, et al).
Gemessen wird die NADH-Abnahme, die äquivalent der Pyruvatmenge ist.
NADH kann photometrisch bei 365 nm erfaßt werden.

1.2. Durchführung

1.2.1. Reagenzien

Lösung 1	0,7 M	Trikaliumphosphat
Lösung 2	2,5 mM	NADH
Lösung 3	LDH	900 U/ml

1.2.2. Enteiweißung

5 ml	1,0 N	Perchlorsäure (eiskalt)
5 ml		werden mit Blut aus ungestauter Vene gemischt und anschließend 10 - 12 min. zentrifugiert.

1.2.3. Pufferung

6 ml		des Überstandes werden mit
3 ml	Lösung 1	gemischt,
15 ml		in ein Eisbad gebracht und anschließend filtriert.

1.2.4. Bestimmungsansatz

In einer 10 ml Küvette werden pipettiert:

2 ml Filtrat und 0,2 ml Lösung 2.
Nach Mischen - Bestimmung der Extinktion E_1.
Danach Zugabe von 0,02 ml Lösung 3 und mischen.
Nach weiteren 5 - 10 min. kann die Extinktion E_2 abgelesenwerden. Es erfolgte eine doppelte Durchführung des Bestimmungsansatzes; der Mittelwert wurde zur Auswertung herangezogen.

Die Extinktionsdifferenz $E_1 - E_2 = \Delta E$ wurde mit dem Faktor 7,97 multipliziert und ergab den Pyruvatwert in mg/100 ml.

2. L a c t a t b e s t i m m u n g i m S e r u m

2.1. Prinzip (nach GUTMANN, J.; WAHLEFELD, A.W.)

L-Lactat wird durch NAD zu Pyruvat oxidiert, wobei Lactat-Dehydrogenase (LDH) diese Reaktion katalysiert.

$$\text{L - (+) -Lactat} + \text{NAD} \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Pyruvat} + \text{NADH} + H^+ \quad \text{(I)}$$

Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt weit auf der linken Seite. Nach HOHORST beträgt die Gleichgewichts-

konstante

$K = 2{,}9 \times 10^{-12}$ Mol/l (25° C).

Deshalb müssen zur quantitativen Durchführung die Reaktionsprodukte (Pyruvat und NADH + H^+) aus dem Gleichgewicht entfernt werden:
Protonen werden durch ein alkalisches Reaktionsmedium, Pyruvat als Hydration abgefangen:

$$\text{L - (+) -Lactat + NAD + Hydrazin} \xrightarrow[\text{pH = 9,0}]{\text{LDH}} \text{Pyruvat-hydration} + \text{NADG} + H_3O \quad \text{(II)}$$

Unter der Voraussetzung eines hohen NAD-Überschusses und einer relativ hohen LDH-Aktivität beträgt die Gleichgewichtskonstante (bei 25° C, pH 9,5) K 7 x 10^2 (nach HOHORST), d. h. Lactat und NAD werden in ausreichend kurzer Zeit umgesetzt. Die gebildete NADH-Menge ist äquivalent der L-Lactatmenge und kann bei Hg 365 nm photometrisch bestimmt werden.

Spezifität der Untersuchung:

Es wird nur L- (+) -Lactat erfaßt. D-Lactat reagiert nicht. Racemate werden dementsprechend nur zu 50 % umgesetzt. Außer L- (+) Lactat reagieren in geringem Maße auch Alpha-Hydroxybutyrat und β-Chlorlactat. In äquimolarer Menge verursachen diese physiologisch nicht vorkommenden Verbindungen eine Erhöhung des Analysenwertes um 8,4 bzw. 6,3 %.

2.2. Durchführung

2.2.1. Reagenzien

Lösung 1:	0,5 M	Glycerinpuffer (pH 9,0)
		0.4 M Hydrazin
Lösung 2:	27 mM	NAD
Lösung 3:	LDH ≥	650 U/ml

2.2.2. Enteiweißung

1 ml 0,6 N Perchlorsäure (eiskalt) werden mit 0,5 ml Blut aus ungestauter Vene gemischt und anschließend 10 - 12 min. zentrifugiert.

2.2.3. Bestimmungsansatz

In Reagenzgläser werden pipettiert:

2 ml	Lösung 1
0,2 ml	Überstand nach Enteiweißung
0,2 ml	Lösung 2
0,02 ml	Lösung 3

Für den Leerwert wird der Überstand nach Enteiweißung durch 0,2 ml Perchlorsäure ersetzt. Anschließend werden Proben und Leerwert für 60 min. ins Wasserbad von 25° C gebracht. Die Extinktion der Proben und des Leerwertes werden gegen Luft gemessen, die Extinktionsdifferenz

$$E_{Probe} - E_{Leerwert} = \Delta E$$

wird mit dem Berechnungsfaktor 91,3 multipliziert und ergibt den Lactatgehalt des Blutes in mg/100 ml.

Der Bestimmungsansatz wurde jeweils doppelt durchgeführt und der Mittelwert zur Auswertung herangezogen.
Außerdem wurde bei allen Untersuchungen ein Kontrollserum (Precinorm S^R) mitgeführt und mitbestimmt.

3. Glucosebestimmung im Serum

3.1. Prinzip (nach F.H. SCHMIDT)

Glucose wird in der durch Hexokinase katalysierten enzymatischen Reaktion durch ATP zu G-6-P phosphoryliert.

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{G-6-P} + \text{ADP}$$

Durch das Enzym Glucose-6-phosphatdehydrogenase wird G-6-P in Gegenwart von NADP in Gluconat-6-P überführt.

$$\text{G-6-P} + \text{NADP}^+ \rightleftharpoons \text{Gluconat-6-P} + \text{NADPH} + \text{H}^+$$

Die aus NADP entstehende NADPH-Menge ist äquivalent der G-6-P bzw. Glucose-Menge. NADPH ist Meßgröße und aufgrund seiner Absorption bei 365 nm zu bestimmen.

3.2. Durchführung

3.2.1. Reagenzien:

Lösung 1:	0,3 M Triäthanolaminpuffer (pH 7,5) 4 mM MgSO
Lösung 2:	12 mM NADP
Lösung 3:	15 mM ATP
Lösung 4:	HK/G6P-DH = 125U/ml

3.2.2. Enteiweißung

1 ml ca. 0,33 N Perchlorsäure (eiskalt) werden mit 0,1 ml Blut aus ungestauter Vene gemischt und anschließend 10 min. zentrifugiert.

3.2.3. Bestimmungsansatz

2,50 ml	Lösung 1
0,20 ml	Überstand nach Enteiweißung
0,10 ml	Lösung 2
0,10 ml	Lösung 3

Mit dem Plastikspatel wurde gut gemischt und Extinktion E_1 gemessen. Danach Zugabe von 0,02 ml Lösung 4. Nach dem Stillstand der Reaktion (10 min.) E_2 abgelesen. Den Bestimmungsansatz führte ich doppelt durch und bildete den Mittelwert.
Die Extinktionsdifferenz $E_1 - E_2 = E$ wurde gebildet und danach die Glucosekonzentration über E aus der Wertetabelle für die Bestimmung in mg/100 ml der Fa. Boehringer entnommen, deren Reagenzien-Test-Kombination für die Messung benutzt wurde.

4. Elektrolytbestimmung im Serum

Bei der Bestimmung der Serumelektrolyte muß die gegenseitige Beeinflussung der Ionen ausgeglichen werden. Hierzu ist die Herstellung von definierter Eichlösung notwendig. Mit ihnen wird das Flammenphotometer vor jeder Messung geeicht.
Die Eichlösungen für die Serumelektrolytanalyse enthält

K Cl	0,28604 g
Na Cl	8,38797 g
Aqua tridest ad	1000 ml

Eine derartige Lösung enthält 3.84 mval/l Kalium und 131 mval/l Natrium.

Vor Verwendung dieser Lösung wurde

a) bei der K^+-Bestimmung im Verhältnis 1 : 20 verdünnt, d.h. 0,5 ml Serum + 9,5 ml Aqua dest.

b) anschließend bei der Na^+-Bestimmung von diesem 10 ml Gemisch 1 ml abpipettiert und mit 9 ml Aqua dest. versetzt. Dies entspricht damit einem Verdünnungsverhältnis von 1 : 200.
Anschließend an eine vorhergehende Eichung mit der oben angeführten Eichlösung wurde dann die Extinktion direkt mit dem Flammenphotometer zuerst für K^+, dann für Na^+ bestimmt.
Die Bestimmungsansätze wurden jeweils doppelt durchgeführt und wieder der Mittelwert zur Auswertung herangezogen.

5. S p i r o e r g o m e t r i e

5.1. Zur Ergometriemessung

Sämtliche Testergebnisse wurden mit einem Ergometer der Firma JAEGER (Typ Ergotest ER-1) ermittelt; bei diesem Gerät war eine von der Drehzahl unabhängige Watteinstellung möglich. Aus arbeitstechnischen Gründen verwendeten wir statt des sonst bei Ergometrietests üblichen Fahrradsattels einen breiten Sessel mit relativ kurzer Sitzfläche und Armstützen.

5.2. Zur Spirometrie

Zu diesen Messungen verwendeten wir ebenfalls ein Gerät der Firma JAEGER, den Ergopneumotester Typ OM/05 Z; er war an eine OLIVETTI-Rechenanlage angeschlossen, wobei hierdurch sofort eine schriftliche Fixierung der Testergebnisse möglich war.

Dieser "Ergopneumotester" enthält einen O_2-Analysator, der nach dem Ionenfluktuationsprinzip mit Hilfe einer Zirkoniumzelle arbeitet (Genauigkeit: 0,5 % absolut; Response: 0,1 sek.) und einem CO_2-Analysator, der mit Hilfe eines Ultrarotabsorptionsschreibers (= URAS) arbeitet und in etwa dieselbe Genauigkeit und Response besitzt.

Grundsätzlich erforderte die exakte Arbeit eine Gaseichung für O_2/CO_2 zwischen den Probeentnahmen. Das Rechenanlagegerät bestand aus einem Tischcomputer R 652,

einem Bandspeichergerät MLU 600, einem Langzeitdatenspeichergerät CTU 1000 und dem Datenausgabegerät Editor 4 ST. Dadurch bestand die Möglichkeit der Datenerfassung, eine entsprechende Speicherung und vor allem was für unsere Abbruchkriterien bei Erschöpfung bedeutsam war, eine Sollwertsermittlung der entsprechenden Versuchspersonen.

Sämtliche bei diesem Testverfahren gemessenen Größen wurden im BTPS (Body-Temperature-Pressure Saturated) angegeben, die O_2-Aufnahme ihrerseits in STPD (Standard Temperature Pressure Dry).

6. Statistische Auswertung

Aus den gefundenen Meßwerten wurde der Mittelwert $\bar{x}$, die Standardabweichung s mit $s = \sqrt{\frac{\Sigma(x-\bar{x})^2}{n-1}}$ und der mittlere Fehler des Mittelwertes $s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$ errechnet.

Danach wurde geprüft, ob zwischen dem Nullwert und den für die verschiedenen Zeitpunkte gefundene Meßwerte ein statistisch gesicherter Unterschied besteht. Es wurde der verteilungsunabhängige Vorzeichen-Rang-Test von WILCOXON benützt. Bei dieser Methode ist die Grenze der Testgröße bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von W = 1 % und n = 20 bei zweiseitiger Annäherung $c_W = 67{,}0$.

Weiterhin wurde der Korrelationskoeffizient r nach der Formel

$$r = \sqrt{\frac{\Sigma(xi - \bar{x})\ (yi - \bar{y})}{\Sigma(xi - \bar{x})\ \Sigma(yi - \bar{y})^2}}$$

errechnet.
Außerdem wurde die Regressionsgerade $\overset{1}{y} = b_o + b_1 x$ aus

$$b_1 = \frac{\Sigma(xi - \bar{x})\ (yi - \bar{y})}{\Sigma(xi - \bar{x})^2} =$$

$$= \frac{\Sigma xiyi - \frac{\Sigma xi \Sigma yi}{n}}{\Sigma xi^2 - n\bar{x}}$$

$$b_o = \bar{y} - b_1 x$$

bestimmt.

Die Signifikanzschwellen der entsprechenden Freiheitsgrade wurden aus den "Wissenschaftlichen Tabellen" von GEIGY abgelesen.

7. Versuchsverlauf und Aufbau

Vorversuch:

Um einen gewissen Überblick über die Gesamtarbeit und die entsprechenden Parameterabweichungen zu bekommen, wurden fünf freiwillige Probanden nach Diuretikaapplikation (Mefrusid und Kombinationspräparat) auf Serumwerte, Blutgase, Lungenfunktion und nach vorhergehendem Krankheitsausschluß untersucht. (Bei den Ausführungen über Blutgase und Lungenfunktionsmeßgröße möchte ich auf die Inauguraldissertation von H. H.-J. FRÖHLICH verweisen.)
Ergometrische Werte wurden bei diesen Probanden noch nicht ermittelt.

Hauptversuch und Probandengut:

Um ein einheitliches Kollektiv zu erhalten, wurden 21 gesunde Probanden ohne hydropische Beschwerden ausgewählt, die zudem betreff des Kaliumserumspiegels unauffällig waren.

Es wurden hierbei insgesamt 61 labortechnische Untersuchungen pro Versuchsperson angestellt. Von den 21 Probanden mußte einer wegen extremer Extrasystolie aus dem Testverfahren ausgeschlossen werden (während der Belastung nach Mefrusidapplikation), so daß nur 20 in die Auswertung kamen. Zu dem Untersuchungsgut sollte noch ausgeführt werden, daß es sich grundsätzlich um Probanden männlichen Geschlechts handelte,

wobei der Jüngste 17,2 Lebensjahre, der Älteste 27,3 Lebensjahre zählte.
Die Durchschnittsgewichte betrugen 75,4 kg, nach Mefrusidapplikation 74,5 kg, nach Kombinationsgabe 74,2 kg, ebenfalls jeweils gemessen vor dem Testversuch. Unter den Versuchspersonen befanden sich keine Hochleistungssportler, jedoch gaben 4 an, mehr oder minder regelmäßig Sport auszuüben (z.B. Radfahren).

Versuchsaufbau:

Meine experimentelle Arbeit umfaßte praktisch 4 Abschnitte:

7.1. Voruntersuchung der Teilnehmer

7.2. Ermittlung der Leerwerte, was gleichzeitig den Erstversuch darstellte.

7.3. Ermittlung der Werte nach Mefrusidverabreichung - Zweitversuch

7.4. Ermittlung der Werte nach Kombinationsgabe - Drittversuch.

7.1. Voruntersuchung

In der Voruntersuchung sollten erkrankte Probanden ausgeschlossen werden. Vor jeglicher ergometrischer Belastung wurden daher folgende Untersuchungen durchgeführt:

1) Blutbild: Zählung von Leukozyten und Erythrozyten, Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, Hb_E, MCHC.

2) Blutsenkung.

3) Serumelektrophorese: $alpha_1$, $alpha_2$, β-Globuline, γ-Globuline

4) Serumanalyse folgender Parameter:
Natrium, Kalium, Triglyceride, Kreatinin, Eisen, Kupfer, Cholesterin, Calzium, anorganisches Phosphat, Gesamtbilirubin, Albumin, Gesamteiweiß, Harnsäure, Harnstoff/Stickstoff, Glukose, LDH, alkalische Phosphatase, GOT, GPT, γ-GT.

5) Ruhe-EKG.

6) Allgemeine klinische Untersuchung.

Sämtliche Probanden waren, soweit diese Parameter solch eine Aussage zulassen, gesund.

7.2. Erstversuch

Vor der ergometrischen Belastung wurde eine Lungenfunktionsmessung am Pneumotest- bzw. Bodytestgerät der Fa. Jaeger (vgl. Inaugural-Dissertation von H. H.-J. FRÖHLICH) durchgeführt.

Der anschließende Ablauf der ergometrischen Belastung war wie folgt:

- Entnahme von einem Röhrchen ungestautem Venenblut zur Bestimmung von Glucose, Pyruvat, Lactat und Elektrolyte (K^+ und Na^+). Sofortige Enteiweißung dieses Blutes (genaue Beschreibung siehe Abschnitt Labormethodik).

- Der Proband sitzt eine Zeit lang auf dem Sessel und atmet bereits durch das Mundstück, um sich an die neue Atemweise zu gewöhnen. Die Nase wurde durch eine Nasenklemme verschlossen.

- Ein Ohrläppchen wird zur späteren Abnahme von arterialisiertem Blut mit Finalgon^R eingerieben und massiert.

- Entnahme von arterialisiertem Blut aus dem Ohrläppchen mittels einer Glaskapillare. Bestimmung von Sauerstoffdruck (= pO_2), Kohlendioxyddruck (pCO_2) und pH (jeweils Doppelwerte).

- Zu Kontrollzwecken wurde ein Monitor-EKG geschrieben. Dieses Gerät registrierte gleichzeitig die Pulsfrequenz (SIRECUST BSM 2 der Firma Siemens).

- Gleichzeitig Messung des Blutdrucks.

- Registrierung der Ruhebedingungen für mindestens drei Minuten, die Mittelwerte von Puls und RQ (= Respiratorischer Quotient) wurden zur Auswertung herangezogen.

- Beginn der ergometrischen Belastung mit O Watt und Umdrehungszahl ca. 60 U/min. Dauer 1 min. Der Proband konnte die geleistete Umdrehungszahl durch ein Anzeigegerät kontrollieren und wurde angewiesen, während des ganzen Versuches ca. 60 U/min. einzuhalten. Am Ergometer wurde eine drehzahlunabhängige Watteinstellung gewählt.

- Von nun an Steigern der Wattzahl um 20 Watt je Minute, wobei der Zeitpunkt durch das Datenausgabegerät angegeben wurde, das pro Minute 2 x ausdruckte.

- Bei einem Puls des Probanden von etwa 125 - 130 Schlägen je min. wurde die Wattzahl für drei Minuten beibehalten. Diese Phase wurde als Steady state bezeichnet. In der dritten Minute des Steady state wurde Blut zur Blutgasanalyse aus dem Ohrläppchen entnommen.

- Nach dem Steady-state wieder Steigern der Wattzahl um 20 Watt je min. bis zur individuellen Leistungsgrenze. Da der Computer alle halben Minuten ausdruckte (dies war für den Probanden hörbar), wiesen wir den Probanden an, möglichst bis zum Ausdrucken durchzuhalten. Unmittelbar nach der maximalen Belastung wurde:

  a) zur Glucose, Pyruvat-, Lactat- und Elektrolytbestimmung ein Röhrchen ungestautes Venenblut entnommen und sofort enteiweißt,

b) zur Blutgasanalyse Blut aus dem Ohrläppchen entnommen und

c) den Blutdruck gemessen und ein Kontroll-EKG geschrieben.

- Der Proband blieb noch längere Zeit am Mundstück.

- 15 und 30 Minuten nach der maximalen Belastung wurde nochmals zur Blutgasanalyse Blut aus dem Ohrläppchen entnommen. Der Proband ruhte bis zum Ende der letzten Untersuchung.

7.3. Zweitversuch

Der Zweitversuch wurde analog der Erstversuchsanordnung im Anschluß an eine 3-tätige Mefrusidapplikation (Dosierung 2 x 1 Tabl./die) durchgeführt.

7.4. Drittversuch

Versuchsaufbau und Versuchsverlauf waren entsprechend dem Erst- bzw. Zweitversuch; nur wurde hierbei 4 Tage lang die Kombinationstestsubstanz Mefrusid/Triamteren (Dosierung 2 x 1 Tabl./die) verabreicht.

Gleichzeitig sei erwähnt, daß eine Empfehlung an unsere Probanden erging, sich ganz normal zu ernähren.

III. E R G E B N I S S E

A. S e r u m e r g e b n i s s e

1. Verhalten der Elektrolyte im Serum

1.1. Verhalten der Kalium-Ionen Konzentration im Serum (in mval/l) (s. Abb. 1)

a) Vor Belastung

	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
Leerwerte	4,02	0,33	0,075	-
nach Mefrusidgabe	3,41	0,25	0,055	+*
nach Kombigabe	3,61	0,46	0,10	-

b) Nach Belastung

Leerwerte	4,09	0,33	0,074	-
nach Mefrusidgabe	3,63	0,26	0,059	+*
nach Kombigabe	3,79	0,34	0,077	+*

Die Normalwerte geben RICK und HERMANN flammenphotometrisch gemessen mit 14 - 21 mg/100 ml Serum an, was 3,6 - 5,4 mval/l entspricht.
Für die Werte vor der Belastung lassen sich doch mehr oder minder deutliche Abweichungen von dem Kalium-Ausgangswert erkennen. So ist der Abfall der Kalium-Konzentration nach der 3-tägigen Monoapplikation von Mefrusid von 4,02 auf 3,41 mval/l doch als sehr signifikant zu bezeichnen. Auch sollte man den

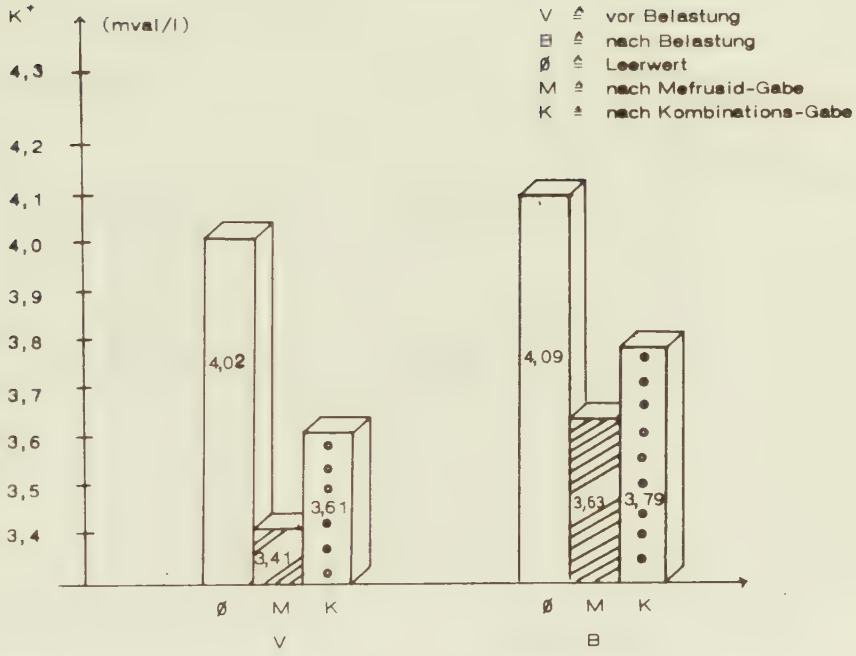


Abb. 1

Kalium-Verhalten im Serum vor und nach max. Belastung

ebenfalls deutlichen aber nicht signifikanten Anstieg von 3.41 auf 3.61 mval/l Kaliumkonzentration nach dem Triamteren-haltigen Kalium sparenden Testpräparates nicht unerwähnt lassen. Allerdings sind auch hier deutliche Streuwerte festzustellen sowohl nach unten als auch nach oben.
Bei den Belastungswerten ist grundsätzliche dieselbe Tendenz, nämlich eine signifikante Senkung gegenüber dem durchschnittlichen Ausgangswert von 4.09 mval/l auf 3.63 mval/l nach Mefrusidgabe bzw. 3.79 mval/l nach Kombinationsgabe festzustellen. Vergleicht man andererseits die Ruhewerte mit den Belastungswerten, so ergibt sich eine Erhöhung von 3.41 auf 3.63 mval/l nach Mefrusidgabe bzw. 3.61 mval/l auf 3.79 mval/l nach der Kombinationstestsubstanz.

1.2. Verhalten der Na^+-Ionenkonzentration im Serum (Angabe in mval/l) (s. Abb. 2)

a) Vor Belastung

	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
Leerwerte	140,45	5,88	1,31	-
nach Mefrusidgabe	134,35	5,22	1,16	+*
nach Kombigabe	131,97	14,93	3,33	+*

b) Nach max. Belastung

Leerwerte	139,0	5,17	1,15	-
nach Mefrusidgabe	134,9	4,29	0,96	-
nach Kombigabe	137,63	6,72	1,50	-

VERHALTEN VON NATRIUM IM SERUM

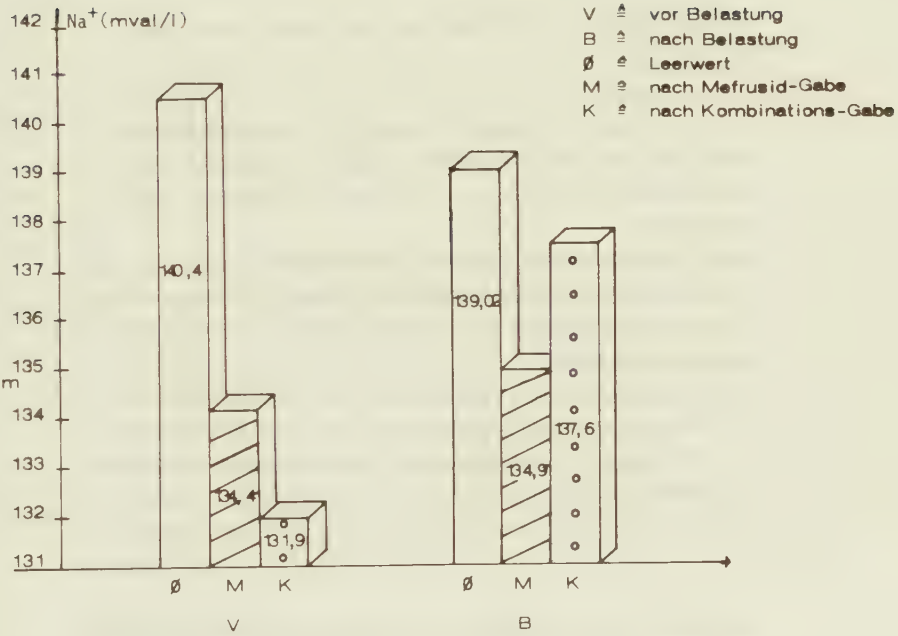


Abb. 2

Natrium-verhalten im Serum vor und nach max. Belastung

Die Normalwerte im Nüchternserum geben R. HERMANN und W. LANG mit 315 - 340 mg/100 ml Serum an, was 137 - 147 mval/l entspricht.

Mein Mittelwert für Natrium im Serum liegt bei 140.15 mval/l vor Belastung bzw. 139 mval/l nach Belastung.
Wie aus den oben angeführten Werten zu ersehen ist, fallen meine gemessenen Natriumwerte sowohl nach Mefrusidgabe, als auch nach Kombigabe signifikant ab.
Damit befinde ich mich mit vielen Autoren (KUSCHINSKY; FORTH; HENSCHLER; RUMMEL) in Einklang, die Diuretika auch als Natriuretika (KUSCHINSKY) bezeichnet haben.
Vergleicht man nun die maximalen Belastungswerte (insbesondere nach Kombigabe) mit den entsprechenden Ruhewerten, so findet sich doch nach Kombigabe ein signifikanter Anstieg von 131.97 auf 137.63 mval/l.

2. Verhalten von Glucose im Serum (in mg/100 ml Serum) (s. Abb. 3)

a) Vor Belastung

	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
Leerwerte	86,77	8,20	1,83	-
nach Mefrusidgabe	91,33	10,00	2,23	-
nach Kombigabe	87,82	10,53	2,35	-

b) Nach Belastung

	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
Leerwerte	91,14	7,05	1,57	-
nach Mefrusidgabe	87,80	13,68	3,05	-
nach Kombigabe	86,97	13,02	2,91	-

Laut Beipackzettel des Testreagenz der Firma Boehringer betragen die enzymatisch bestimmten Normalwerte 70 - 100 mg/100 ml (SCHMIDT). Die Angaben vieler Autoren (DOLLERY, FERGUSON, etc.) einer diabetogenen Wirkung von Benzothiaziden konnte ich in meinen Untersuchungen nicht bestätigen. Weder in Ruhe noch nach maximaler Belastung waren die Meßwerte nach der Applikation der beiden Testreagenzsubstanzen signifikant verändert.

Allerdings muß berücksichtigt werden, daß wir sehr große Streuwerte hatten.

VERHALTEN VONN GLUCOSE IM SERUM

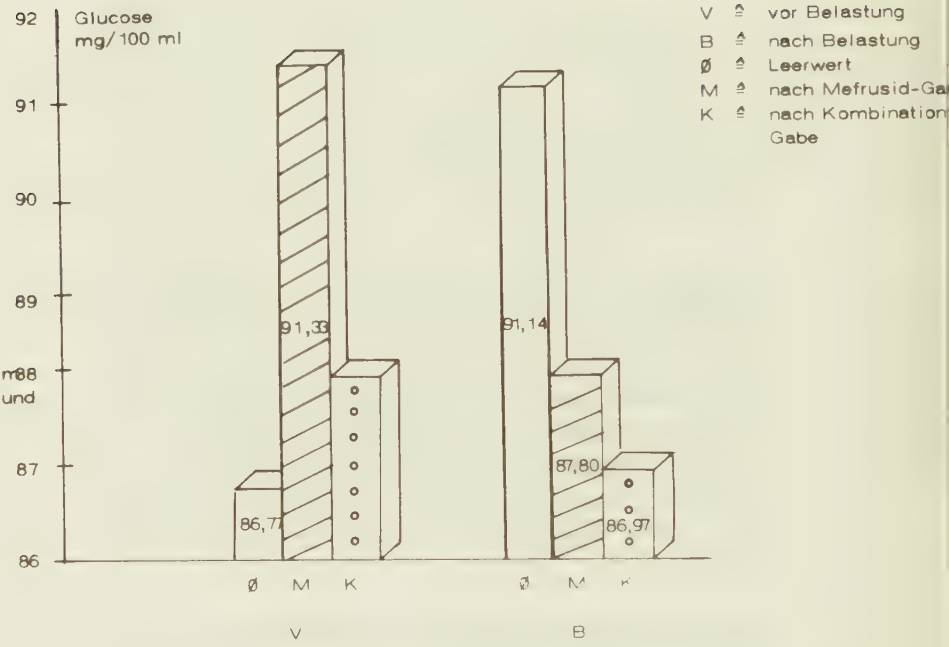


Abb. 3

Glucose-Verhalten im Serum vor und nach max. Belastung

3. Verhalten der Pyruvat-Werte im Serum (mg/100 ml) (s. Abb. 4)

a) Vor Belastung

	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
Leerwerte	0,893	0,128	0,013	-
nach Mefrusidgabe	0,933	0,249	0,016	-
nach Kombigabe	0,939	0,202	0,015	-

b) Nach Belastung

Leerwerte	2,04	0,69	0,155	-
nach Mefrusidgabe	1,957	0,463	0,103	-
nach Kombigabe	2,174	0,382	0,018	-

Für die Werte vor Belastung läßt sich zwar eine Tendenz zu einer leichten Erhöhung feststellen, die aber keine Signifikanz aufweist.
Gleiches gilt für die Werte nach maximaler Belastung, die aber nicht die einheitliche Tendenz der Ruhewerte zeigen.
Daß eine Konzentrationssteigerung der Pyruvatkonzentration im Rahmen der Glycolyse stattgefunden hat, war zu erwarten.

Bezüglich der Normwerte gibt es zum Teil unterschiedliche Aussagen. LANDON gibt seine Normalwerte mit 0,36 - 0,50 mg/100 ml an; MÄRKI und ZENDER fanden 9,5 - 1,7 mg/100 ml, jedoch fehlt hierbei die Angabe auf Nüchternehit. Meine gemessenen Werte in Ruhe bewegten sich durchweg um 0,88 - 0,95 mg/100 ml.

VERHALTEN VON PYRUVAT IM SERUM

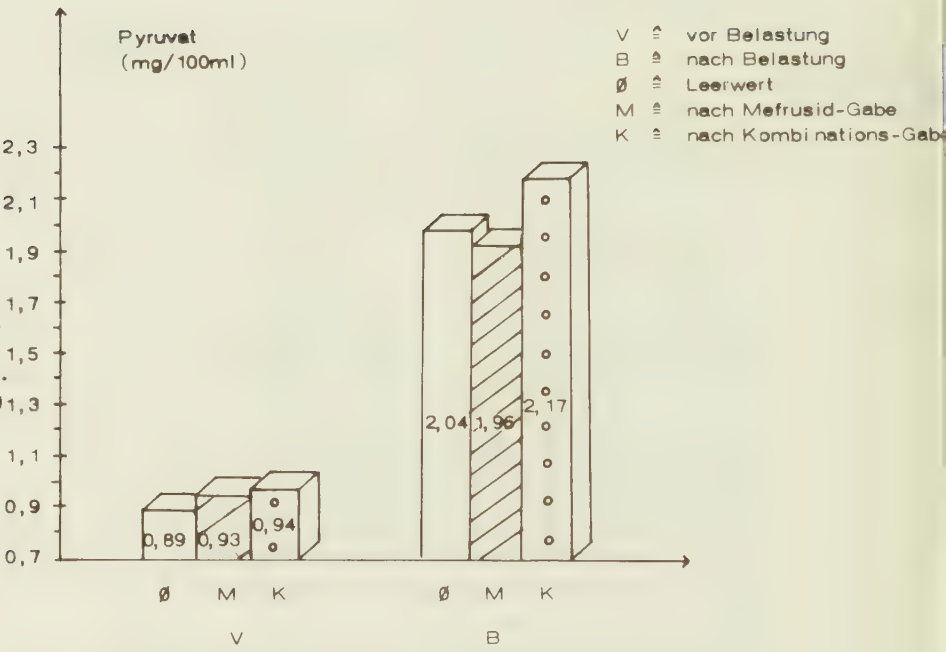


Abb. 4

Pyruvat im Serum vor und nach max. Belastung

4. Verhalten der Lactat-Konzentration im Serum (mg/100 ml) (s. Abb. 5)

a) Vor Belastung

	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
Leerwerte	9,87	3,02	0,677	-
nach Mefrusidgabe	11,23	3,98	0,891	-
nach Kombigabe	10,59	2,43	0,544	-

b) Nach Belastung

Leerwerte	80,61	18,26	4,02	-
nach Mefrusidgabe	77,19	14,96	3,34	-
nach Kombigabe	79,11	17,06	3,81	-

Ähnlich wie bei den Pyruvatwerten zeigt sich auch bei den Lactatruhewerten eine Tendenz zur Erhöhung nach beiden Testsubstanzen, aber keine Signifikanz.

Bei einem Vergleich zwischen Belastungswerten und Ruhewerten stellt sich eine ca. 7 - 10-fache Steigerung der Lactatkonzentrationen heraus, die für einen ausführlich in der Dissertationsthematik von H. H.-J. FRÖHLICH behandelten pH-Abfall verantwortlich zeigte.

LAUDAHN gibt die Normalwerte der Lactatkonzentration mit 9 - 16 mg/100 ml an. Meine gemessenen Werte von 9,88 - 11,24 bewegten sich also in dieser normalen Grenze.

4. VERHALTEN VON LACTAT IM SERUM

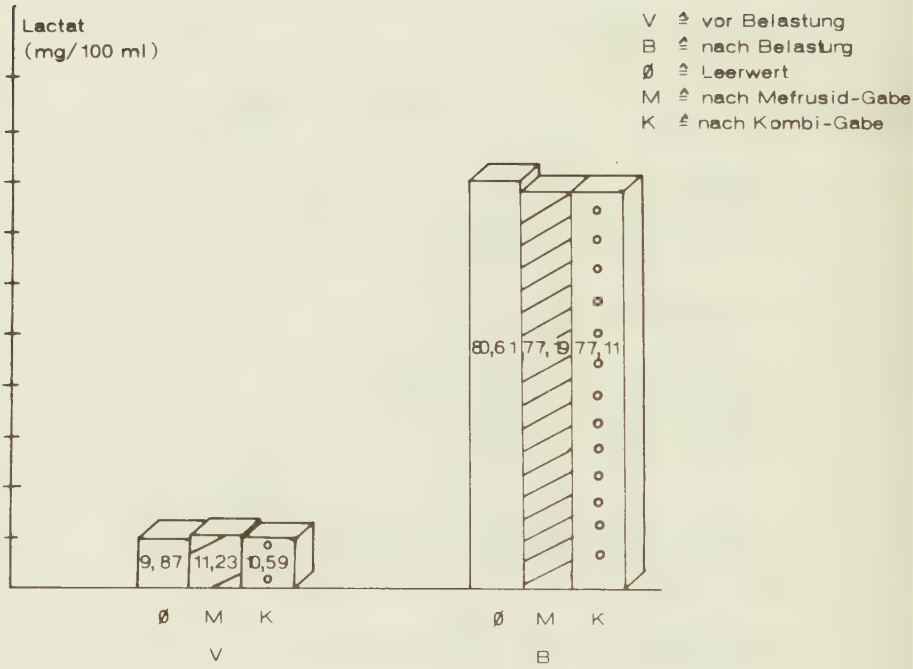


Abb. 5

Lactat im Serum vor und nach max. Belastung

B. Verhalten der Kreislauf-parameter

1. Pulsverhalten vor und bei maximaler Belastung (s. Abb. 6)

a) Vor Belastung (Schläge/min.)

	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
Leerwerte	94	11,20	2,50	-
nach Mefrusidgabe	93	8,28	1,85	-
nach Kombigabe	90	10,09	2,25	-

b) Bei maximaler Belastung (Schläge/min.)

Leerwerte	184	10,86	2,42	-
nach Mefrusidgabe	185	14,76	3,30	-
nach Kombigabe	188	13,45	3,00	-

Nach ZUIDEMA stellt die Pulsfrequenz eine zur körperlichen Arbeitsleistung und zur Sauerstoffaufnahme annähernd linear verlaufende Meßgröße dar; der relativ einfach erfaßbare Meßwert ist ein wichtiger Hinweis auf die Leistungsbreite des Individuums: je leistungsfähiger die sauerstofftransportierenden Organe (Lunge, Herz, Gefäßsystem, Blut) sind, um so geringer ist der Pulsfrequenzanstieg bei gleicher körperlicher Belastung.

Trotz einer unterschiedlichen maximalen Wattleistung (265 Watt nach Mefrusidgabe, 281 Watt nach Kombigabe) nach Applikation der zwei Testsubstanzen

EINFLUSS DER DIURETIKA AUF DIE

KREISLAUFMESSGRÖSSEN (vor und bei max. Belastung)

DER PULS

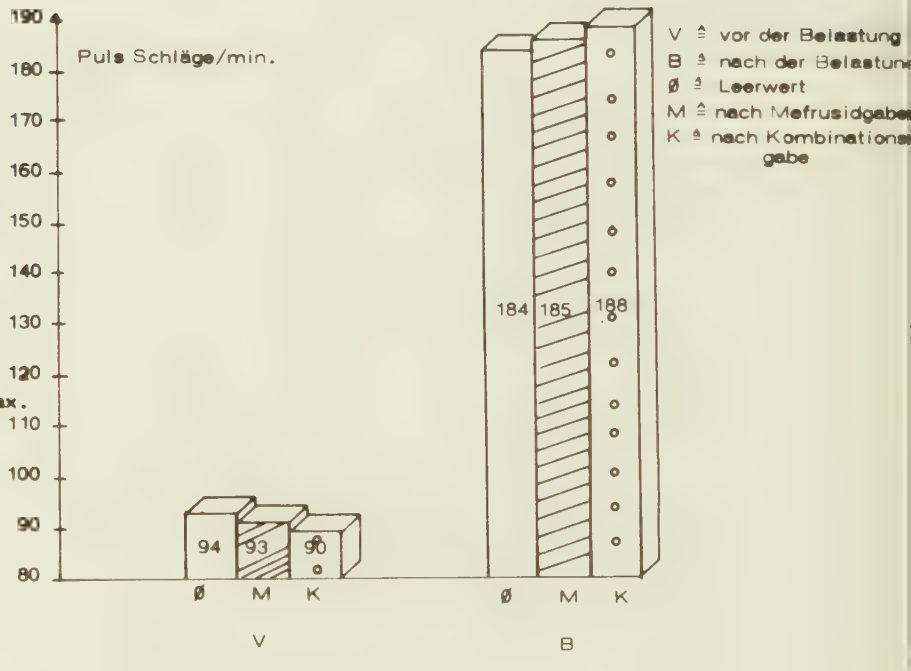


Abb. 6

Puls
vor und bei max.
Belastung

(in Schlägen/
min.)

konnte gegenüber den Leerwerten bei maximaler Belastungkeine signifikante Veränderung festgestellt werden. Die durchschnittliche maximale Pulsfrequenz betrug nach Mefrusidgabe 185/min., nach Kombigabe 188/min. gegenüber einem Ausgangsleerwert von 184/min.

2. Das Blutdruckverhalten (s. Abb. 7)

Obwohl ich mir über die vielen Fehlerquellen und Schwierigkeiten der indirekten unblutigen Blutdruckmessung (JAHNECKE) vor und bei maximaler Belastung durchaus im klaren bin, fühlte ich mich verpflichtet, diesen Parameter wegen eines eventuell zu erwartenden blutdrucksenkenden Effekts in mein zu untersuchendes Programm aufzunehmen.

2.1. Blutdruck systolisch (mmHg)

a) Vor Belastung

	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
Leerwerte	134	13,46	3,01	-
nach Mefrusidgabe	135	16,97	3,79	-
nach Kombigabe	134	10,52	2,35	-

b) Bei maximaler Belastung

Leerwerte	223	29,16	6,52	-
nach Mefrusidgabe	205	19,31	4,43	+*
nach Kombigabe	217	23,11	5,30	-

DER BLUTDRUCK (systolisch u. diastolisch)

RR systolisch

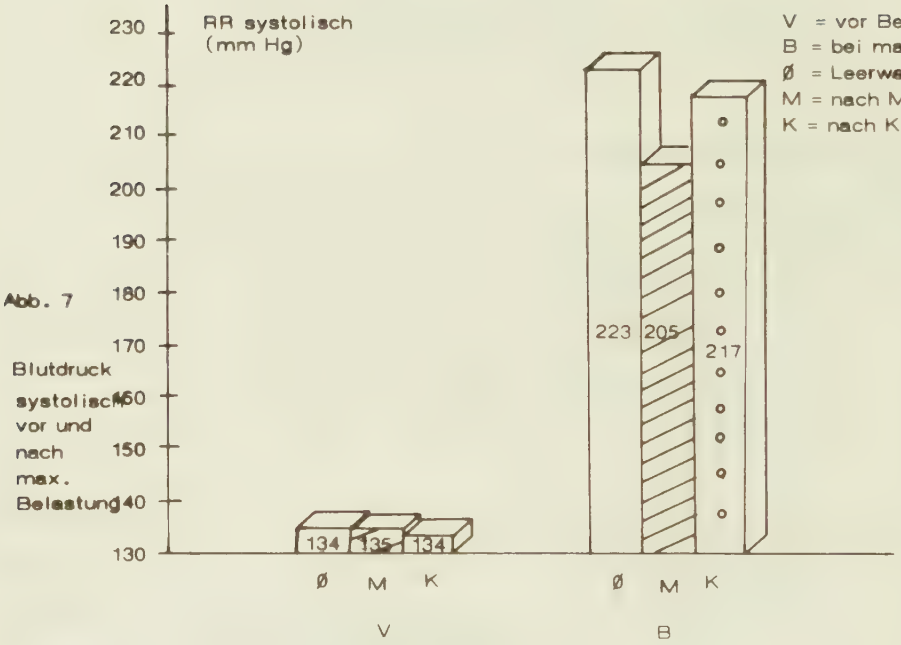


Abb. 7

Blutdruck systolisch vor und nach max. Belastung

Bei dem Blutdruckverhalten zeigte sich, daß beide Testsubstanzen keinerlei Einfluß auf den systolischen Wert nahmen. Bei maximaler Belastung zeigte sich nach Mefrusidapplikation ein signifikanter mittlerer systolischer Blutdruckabfall von immerhin 18 mmHg gegenüber dem Belastungsausgangswert ohne Medikation.

2.2. Blutdruck diastolisch (mmHg) (s. Abb. 8)

a) Vor Belastung

	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
Leerwerte	70	19,53	4,36	-
nach Mefrusidgabe	80	13,65	3,05	+*
nach Kombigabe	77	10,05	2,23	+*

b) Bei maximaler Belastung

Leerwerte	32	21,09	4,83	-
nach Mefrusidgabe	54	22,70	5,20	+*
nach Kombigabe	42	25,66	6,04	+*

Interessanterweise ergab sich, daß bei beiden Testsubstanzen eine signifikante Erhöhung der diastolischen Ruheblutdruckwerte gegenüber dem Ausgangswert von 70 mmHg auf 80 mmHg bzw. 77 mmHg eintrat.

Ähnlich verhielten sich die diastolischen Blutdruckwerte bei maximaler Belastung: auch hier tritt insbesondere nach Mefrusidgabe eine signifikante Änderung von 32 mmHg auf 54 mmHg auf.

RR DIASTOLISCH

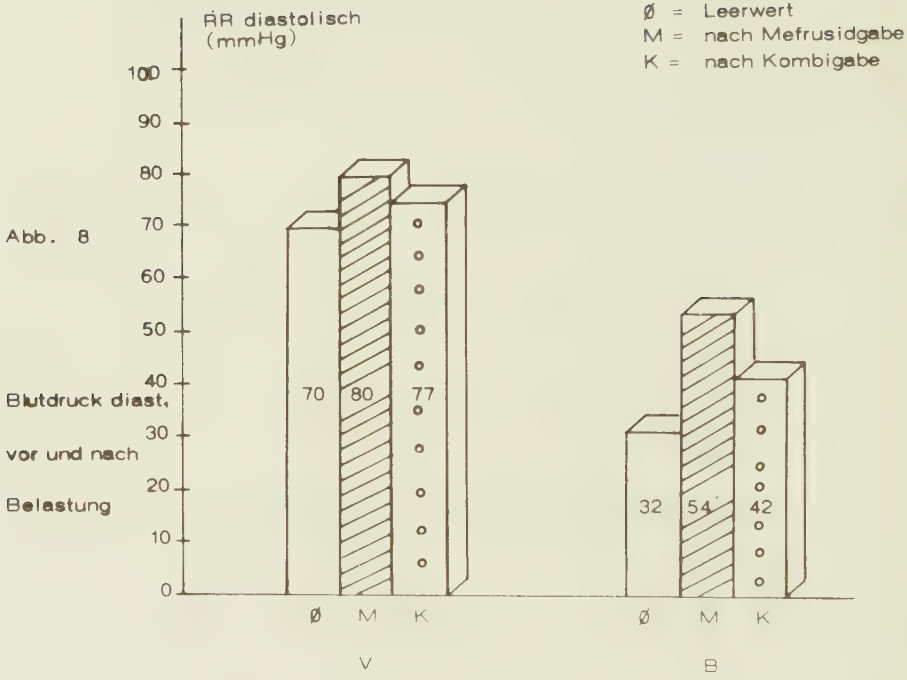


Abb. 8

Blutdruck diast. vor und nach Belastung

C. Verhalten der spiroergometrischen Meßgrößen

1. Die Leistung (s. Abb. 9)

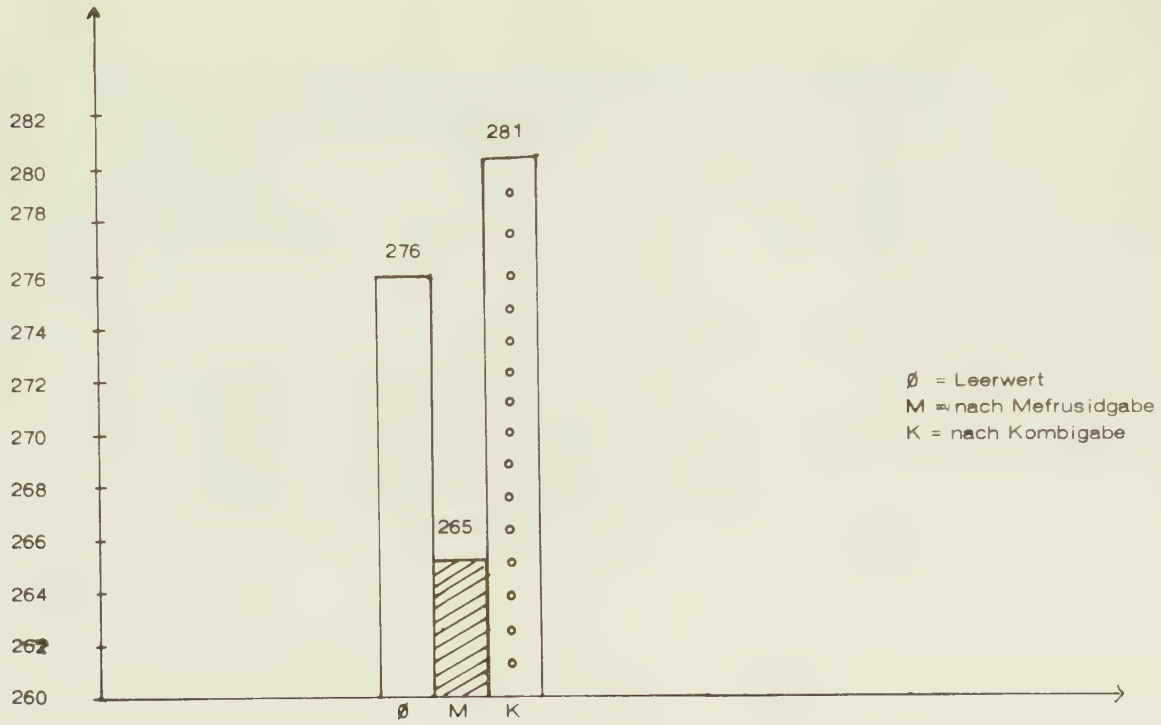
Bei dieser Meßgröße mußte hinsichtlich der statischen Auswertung ein Kompromiß eingegangen werden. Wegen der nicht vorhersehbaren unterschiedlichen Abbruchzeiten unserer Probanden bei maximaler Belastung versuchte ich (nach der Proportionalität: Arbeit = Leistung x Zeit), über diese entsprechende rechnerische Modifikation eine neutralere Wertaussage zu erreichen.
Über eine Addition aller getretenen Wattzahlen multipliziert mit der entsprechenden Tretdauer (in sec.) ergibt sich die Recheneinheit Arbeit in Wattsec., die ebenfalls eine Antwort auf die erbrachte Leistung ergibt (nach der o.g. Formel).
Aus konventionellen Gründen sei es mir aber noch erlaubt, auch die maximal erreichten Wattzahlen beizufügen, die hinsichtlich den Steady-State-Werten eine bessere Vergleichsmöglichkeit zulassen.

Maximal erreichte Wattzahlen (s. Abb. 9)

	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
Leerwerte	276	48,81	8,92	-
nach Mefrusidgabe	265	39,93	11,19	+*
nach Kombigabe	281	50,04	20,00	+*

Abb. 9

max. erreichte Wattzahl



Wie aus dem Diagramm und den o.a. Meßergebnissen hervorgeht, sinkt die maximale durchschnittliche ermittelte Leistung nach der dem kaliuretisch wirkenden Mefrusid signifikant von 276 Watt Ausgangsleistung auf 265 Watt ab, erhöht sich aber wieder signifikant von 265 Watt auf 281 Watt nach der Verabreichung der triamterenhaltigen Testsubstanz, also immerhin eine Steigerung von ca. 6 %. Dabei wurde die beste Leistung von einem 18-jährigen (176 cm groß, 70 kg Körpergewicht) erbracht, der seine Leistung von 340 Watt im "Leerversuch" - über 320 Watt nach Mefrusidgabe - auf 360 Watt nach Verabreichung des Kombimittels steigerte.

1.1. Maximal erreichte Wattsec. in 10^3 (s. Abb. 10)

	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
Leerwerte	2333,5	894,67	200,96	-
nach Mefrusidgabe	2084,5	724,32	161,96	+*
nach Kombigabe	2493,9	244,55	193,7	+*

WATTSEC. WÄHREND DER BELASTUNG

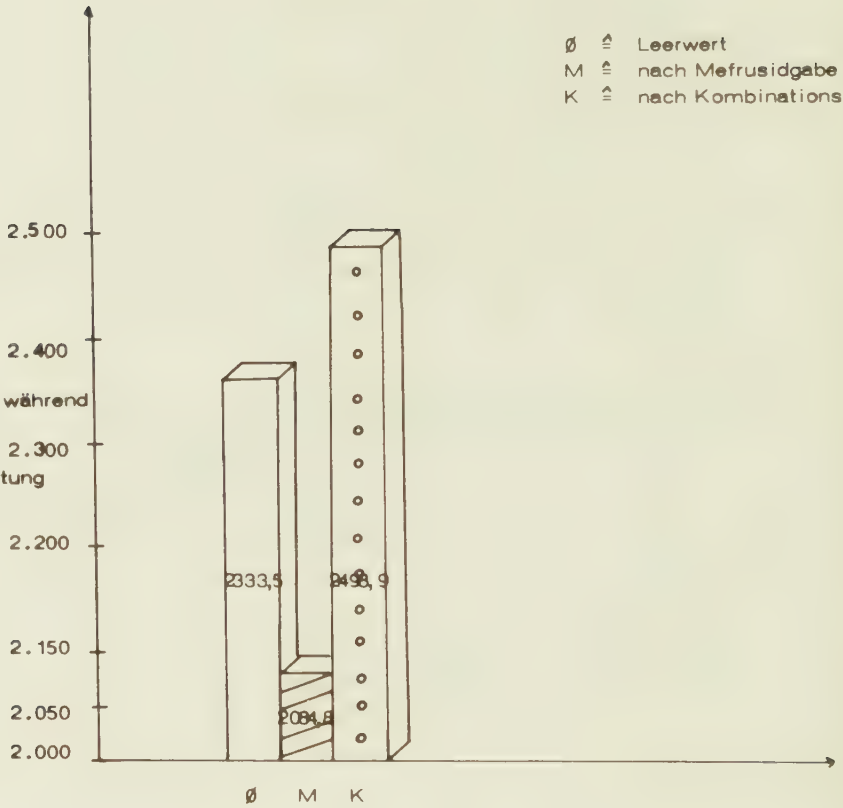


Abb. 10
Wattsec. während der Belastung ($in\ 10^3$)

1.2. Verhalten im Steady-State (s. Abb. 11)

Unter dem Steady-State versteht STEGEMANN ein Gleichgewicht zwischen Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffverbrauch, bzw. Kohledioxidproduktion und -abgabe der Muskulatur, kurzum ein Bereich, bei derm der Stoffwechsel ausschließlich aerob gedeckt wird.

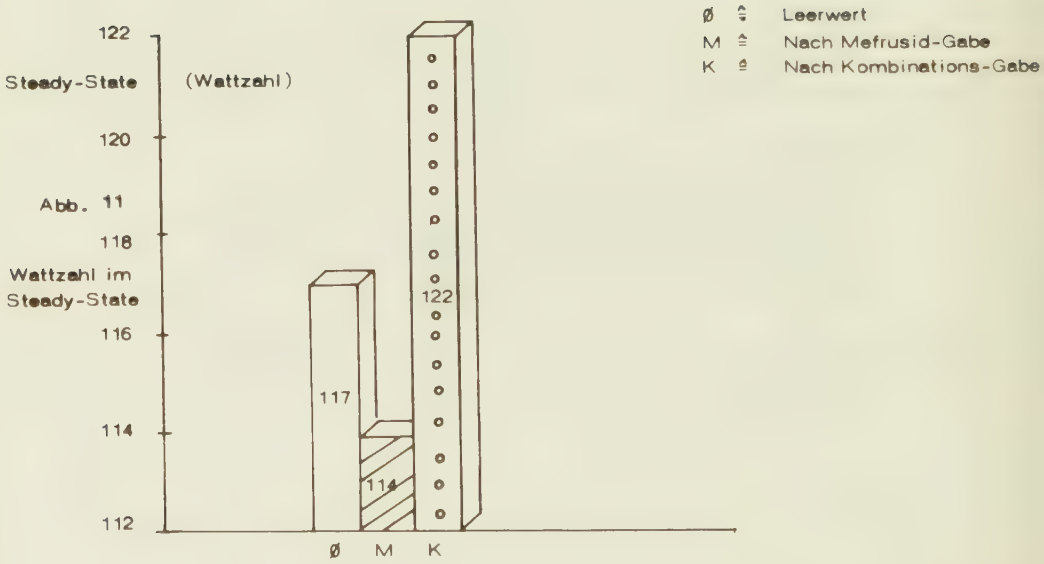
Vereinbarungsgemäß hatten wir einen Zeitraum von 3 Minuten gewählt, bei der der Proband bei einer individuellen Pulszahl von 120 - 125/min. die dazu äquivalente Wattzahl beibehielt.

	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
Leerwerte	117,0	26,97	6,03	-
nach Mefrusidgabe	114,0	29,80	6,66	-
nach Kombigabe	122,0	32,37	7,24	+*

Hierbei erwies es sich, daß sich die Wattzahl im Steady-State nur geringfügig von 117 Watt auf 114 Watt nach Mefrusidgabe veränderte, während sich nach der Kombisubstanz eine signifikante Verbesserung von 114 Watt auf 122 Watt ergab.

Dieses Ergebnis steht auch zu den o.a. Resultaten bei maximaler Leistung im Einklang.

VERHALTEN IN STEADY-STATE



2. AMV (= max. Atemmin.vol) (in l/min.) (s. Abb. 12)

AMV	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
Leerwert	123,85	29,38	6,50	-
nach Mefrusidgabe	130,02	46,03	10,29	-
nach Kombigabe	131,79	39,67	8,87	-

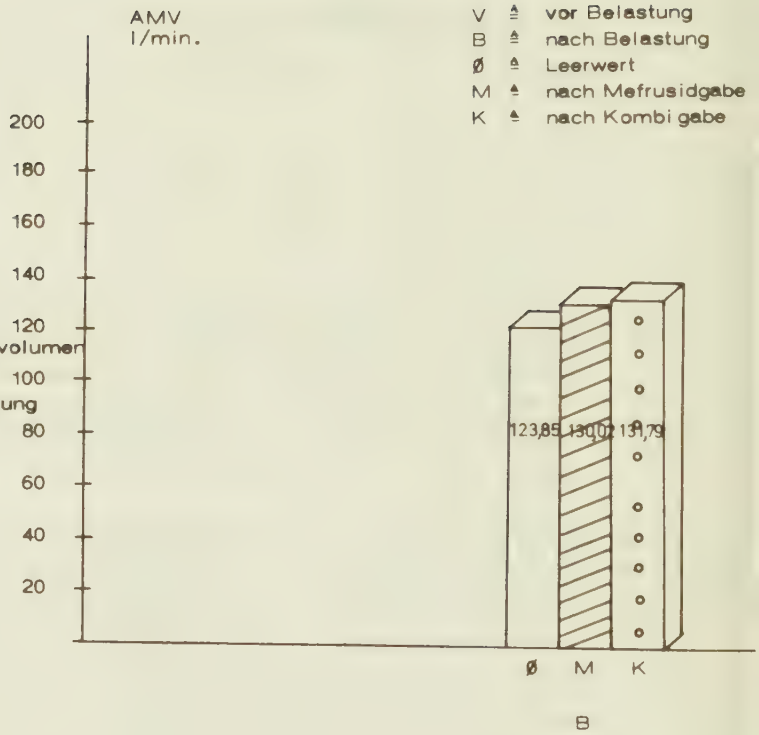
Unter dem max. Atemminutenvolumen, auch Atemgrenzwert genannt, verstehen wir das fiktive Gasvolumen, das pro Minute willkürlich ventiliert werden kann (-180 l/min.). Es liegt noch höher als die Ventilation selbst bei maximaler körperlicher Arbeit (120 - 150 l/min) (GAUER).

Vergleicht man die maximalen Atemminutenvolumen-Werte nach Mefrusidmedikation bzw. nach der Kombinationstestsubstanz mit den Leerwerten, so konnte keine signifikante Veränderung festgestellt werden.

Es sei aber hier noch konstatiert, daß das AMV, welches bei maximaler Belastung erzielt wurde, große Schwankungen zeigte, so lag der niedrigste Wert bei 82,41 l/min., während der höchste bei 184,61 l/min. lag.

Abb. 12

max. Atemminutenvolumen vor und nach Belastung (in l/min.)



3. Die maximale Sauerstoffaufnahme (= VO_2) (in l/min.)

Die maximale Sauerstoffaufnahme, die man auch häufig als aerobe Kapazität bezeichnet, ist definiert als der Spitzenwert der Sauerstoffaufnahme, der sichauch durch eine weitere Erhöhung der Belastung nicht steigern läßt (STERNBERG).

Nach HOLLMANN bestimmen Faktoren, wie Ventilation, Diffusion, Herzzeitvolumen, periphere Utilisation, Blutvolumen u.a. die Größe der maximalen Sauerstoffaufnahme.
Übereinstimmend wird sie von fast allen Autoren (ASTRAND, CERMAK, DRANSFELD, HOLLMANN, KRAUSE, PANSOLD u.a.) als eines der wichtigsten Kriterien zur Beurteilung der cardio-pulmonalen Leistungsfähigkeit herangezogen. Nach ZUIDEMA stellt die maximale Sauerstoffaufnahmefähigkeit ein quantitatives Maß für die allgemeine Dauerleistungsfähigkeit dar.

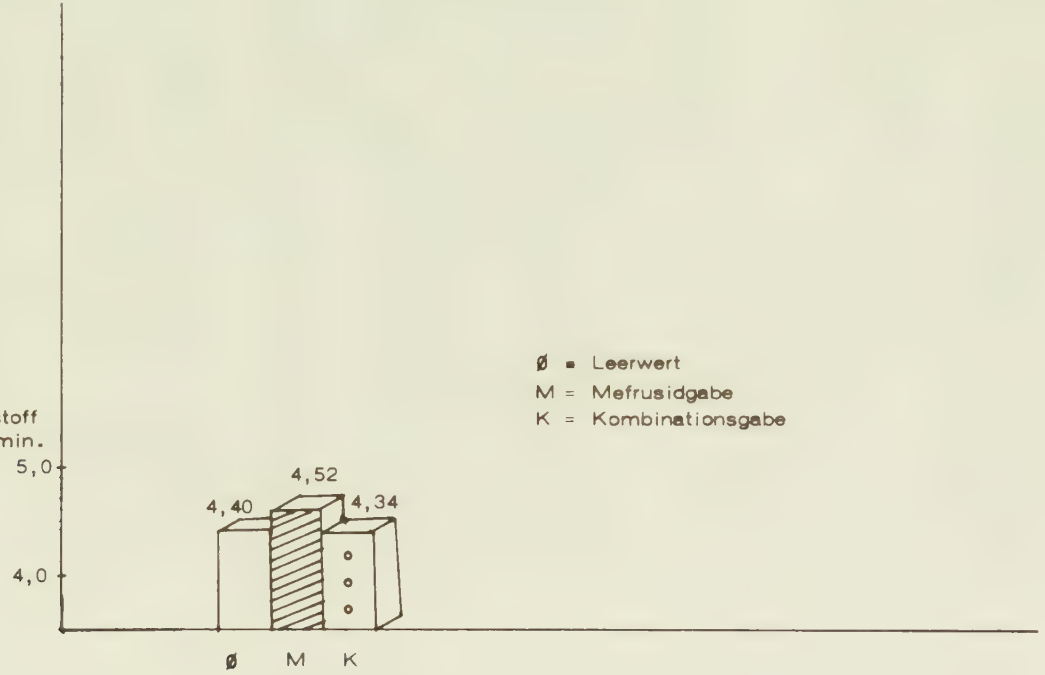
Maximale Sauerstoffaufnahme (= VO_2) (l/min.)
(s. Abb. 13)

	MW	MFM	Signifikanz
Leerwerte	4,40	0,22	-
nach Mefrusidgabe	4,52	0,28	-
nach Kombigabe	4,34	0,20	-

Sowohl nach Mefrusidgabe als auch nach Kombinationsgabe gab es keine signifikante Veränderung der Meßgrößen. Es wurde aber eine gewisse Parallelität in Beziehung zu den erreichten Leistungen erkennbar.

Abb. 13

Max. Sauerstoff aufnahme l/min.



4. Volumen Sauerstoff je Pulsschlag vor Belastung und bei maximaler Leistung (= VO_2/Puls) (ml)

(s. Abb. 14)

	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
a) Vor Belastung				
Leerwerte	6,81	1,23	0,27	-
nach Mefrusidgabe	7,09	1,75	0,39	+*
nach Kombigabe	6,77	1,09	0,24	-
b) Bei maximaler Belastung				
Leerwerte	19,50	4,71	1,05	-
nach Mefrusidgabe	21,01	6,16	1,38	+*
nach Kombigabe	19,86	4,81	1,07	-

Grundsätzlich ist dazu festzustellen, daß sich das Volumen an Sauerstoff/Pulsschlag vor Belastung bis zur maximalen Belastung um ca. das 3-fache steigerte, und zwar sowohl ohne Medikament als auch bei den beiden Testsubstanzen. Zu erwähnen ist hier noch, daß die Sauerstoffaufnahme nur nach Mefrusidgabe sich sowohl vor als auch bei maximaler Belastung signifikant erhöhte.
Da der Puls aber annähernd konstant geblieben ist, das VO_2 aber leicht angestiegen ist, bedeutet dies, daß die Sauerstoffaufnahme je Herzschlag eine Steigerung erfuhr.
Daß dies aber nicht zwangsläufig mit einer Leistungssteigerung verbunden sein muß, beweist die signifikante Erniedrigung der maximal getretenen Wattzahl nach Mefrusidgabe.

VOLUMEN SAUERSTOFF/PULS VO_2 /PULS (ml)

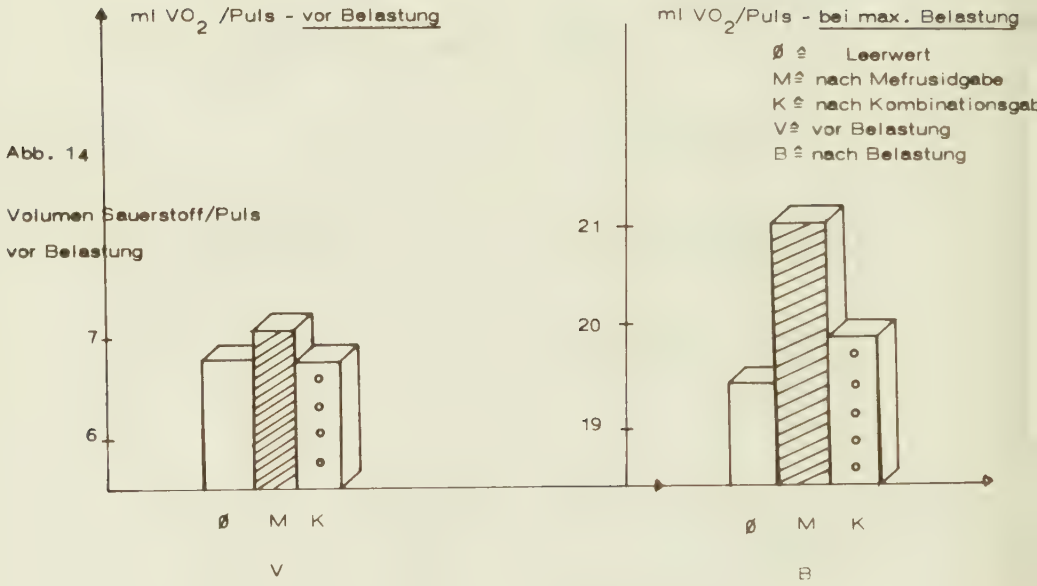


Abb. 14

Volumen Sauerstoff/Puls vor Belastung

5. Der respiratorische Quotient (= RQ)

Der RQ ist nach NOWACKI definiert als Quotient aus CO_2-Ausscheidung durch O_2-Aufnahme.
Bei einer Leistungssteigerung kommt es zunächst zu einem Abfall des RQ, da durch die erhöhte arteriovenöse O_2-Differenz die O_2-Aufnahme stärker ansteigt als die CO_2-Abgabe (NOWACKI, KIRCHHOFF).
Anschließend steigt der RQ kontinuierlich an.
Wird der RQ größer als 1.02 (NOWACKI), kommt die Versuchsperson in den Bereich der Leistungsreserven.
Die Leistungsgrenze ist schließlich bei einem Wert von 1.2 - 1.4 erreicht. Dieser Wert wurde neben den Ausgangswerten herangezogen.
Nach der maximalen Belastung steigt der RQ noch stärker an, da sich in der Regel die O_2-Aufnahme wesentlich schneller anpaßt, als die CO_2-Abgabe (MELLEROWICZ).

RQ (s. Abb. 15)

	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
a) Vor Belastung				
Leerwerte	0,82	0,08	0,016	-
nach Mefrusidgabe	0,84	0,045	0,01	-
nach Kombigabe	0,82	0,064	0,014	-

b) Nach Belastung

	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
Leerwerte	1,22	0,07	0,01	-
nach Mefrusidgabe	1,20	0,07	0,01	-
nach Kombigabe	1,28	0,09	0,02	+*

Der Ruhe-RQ zeigt in Abhängigkeit von beiden verschiedenen Tabletten keine wesentliche Änderung.

Bei maximaler Belastung aber ist nach Verabreichung der Kombitestsubstanz eine signifikante Erhöhung von 1.22 bzw. 1.20 auf 1.28 festzustellen.

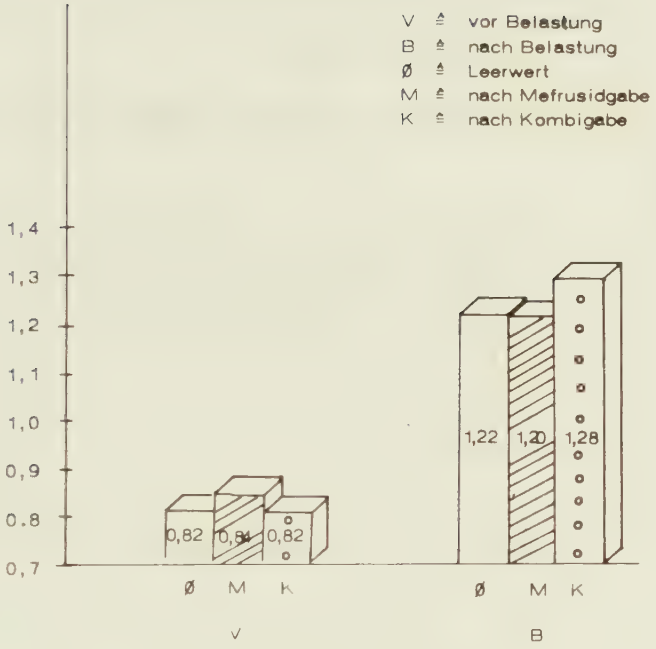


Abb. 15

Respirator. Quotient vor Belastung und bei max. Belastung

$$RQ = \frac{CO_2 \text{ ex (l)}}{O_2 \text{ in (l)}}$$

6. Das Atemäquivalent (= AÄQ)

Per definitionem stellt das AÄQ diejenige Luftmenge dar, die notwendig ist, um 1 ml Sauerstoff aufzunehmen (HANGEN).

$$\text{Atemäquivalent} = \frac{\text{Atemminutenvol. in l/min. (BTPS)}}{\text{Sauerstoffaufnahme in l/min (STPD)}}$$

Es stellt ein Kriterium für die Ökonomie der Atmung dar. Je weniger ventiliert werden muß, um eine gewisse Menge an Sauerstoff aufzunehmen, um so ökonomischer ist die Atmung und um so kleiner ist der Wert des Atemäquivalent (MELLEROWICZ).

Nach HEISS beträgt er zwischen 15. und 30. Grundsätzlich macht aber das AÄQ bis zu einem gewissen Wert auch indirekt eine Aussage über die maximal mögliche Herzleistung; je besser die Herzleistung, desto mehr ml Sauerstoff können pro Minute aufgenommen werden.
Dabei zeigt es sich, daß das AÄQ bei Steigerung der körperlichen Leistung fast mit dem Atemminutenvolumen parallel läuft.

AÄQ (s. Abb. 16)

a) Vor Belastung

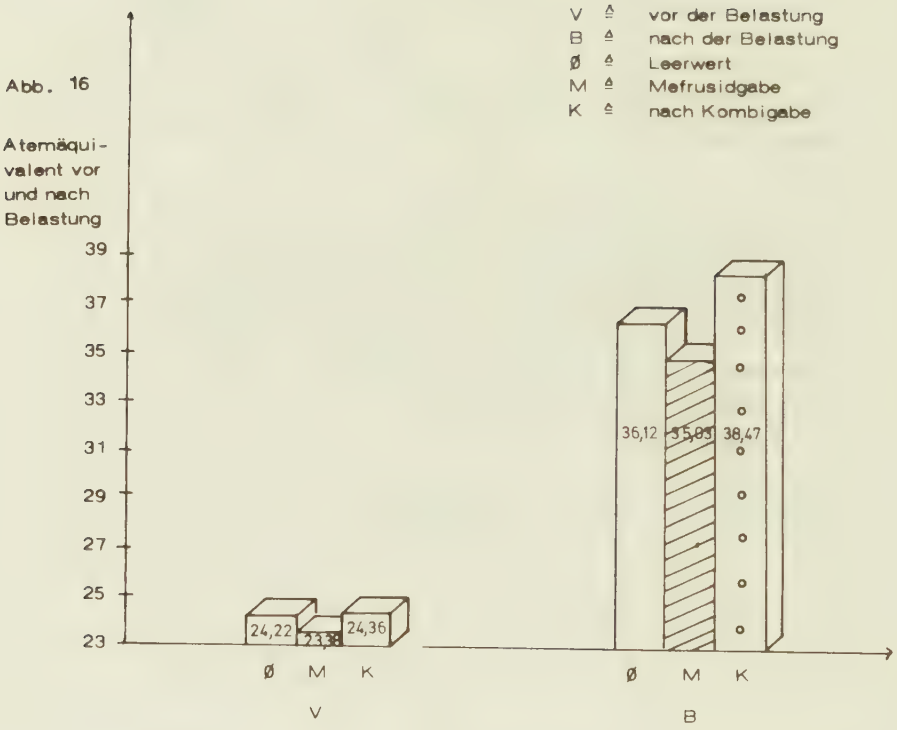
	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
Leerwerte	24,22	3,04	0,68	-
nach Mefrusidgabe	23,38	3,17	0,70	-
nach Kombigabe	24,36	2,08	0,46	-

b) Bei maximaler Belastung

	MW	Streuung	MFM	Signifikanz
Leerwerte	36,12	5,48	1,22	-
nach Mefrusidgabe	35,03	5,74	1,28	-
nach Kombigabe	38,47	4,23	0,94	+*

Vor der Belastung traten sowohl nach Mefrusid-applikation als auch nach Kombiapplikation keine signifikanten Veränderungen auf. Während des Belastungsversuches stellt sich jedoch eine signifikante Erhöhung des AÄQ nach Kombigabe gegenüber dem Mefrusidbelastungswert dar.

Abb. 16


V ≙ vor der Belastung
B ≙ nach der Belastung
Ø ≙ Leerwert
M ≙ Mefrusidgabe
K ≙ nach Kombigabe
Atemäquivalent vor und nach Belastung
39
37
35
33
31
29
27
25
23
24,22
23,38
24,36
36,12
35,83
38,47
Ø M K
V
Ø M K
B

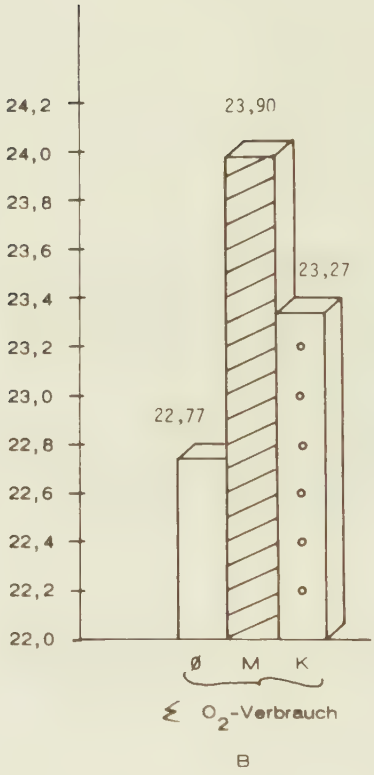
7. Gesamtsauerstoffverbrauch während der Belastung (incl. Erholungspause von 5') (l)
(s. Abb. 17)

	MW	MFM	Signifikanz
Leerwerte	22,77	1,68	-
nach Mefrusidgabe	23,90	2,22	-
nach Kombigabe	23,27	1,94	-

Der Gesamtsauerstoffverbrauch, der das Endergebnis aus dem Sauerstoffverbrauch und der eingegangenen Sauerstoffschuld darstellt, zeigt weder nach Mefrusidgabe noch nach Kombigabe eine signifikante Veränderung.
Er stellt indirekt gleichzeitig ein Maß für die gesamte Energiemenge dar, welche bei der körperlichen Belastung aufgewendet werden mußte.

Abb. 17

ΣVO_2-Verbrauch während der Belastung (in l)



8. Anaerober Verbrauch während der Belastung
(Sauerstoffschuld in l)
(s. Abb. 18)

	MW	MFM	Signifikanz
Leerwerte	2,32	0,39	-
nach Mefrusidgabe	2,11	0,49	-
nach Kombigabe	1,70	0,21	-

Zu Beginn und während schwerer körperlicher Belastung gibt es eine Diskrepanz zwischen dem Energiebedarf und der zur Verfügung stehenden Energie der aeroben Stoffwechselvorgänge; anaerobe Stoffwechselprozesse tragen dann zur Energiebeschaffung bei: der Abbau von Glykogen in Pyrotraubenzucker und Milchsäure ist dabei quantitativ der wichtigste Faktor.
Die aufgenommene Sauerstoffmenge reicht nicht mehr aus, um den erforderlichen Energiebedarf zu decken. Der Organismus geht eine Sauerstoffschuld ein, die eine Sauerstoffmehraufnahme nach Beendigung der Belastung zur Folge hat.
In unserem Falle konnte ich nach keiner der beiden Testsubstanzen eine signifikante Änderung des anaeroben Verbrauchs feststellen.

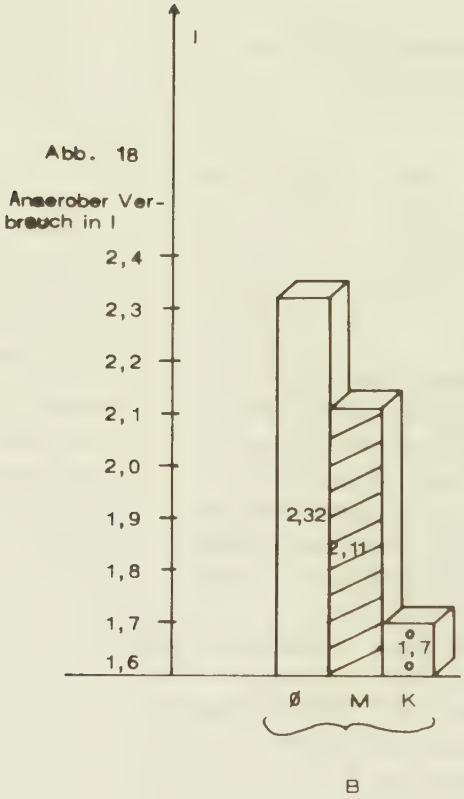


Abb. 18

Anaerober Verbrauch in l

Ø = Leerwert
M = nach Mefrusidgabe
K = nach Kombigabe

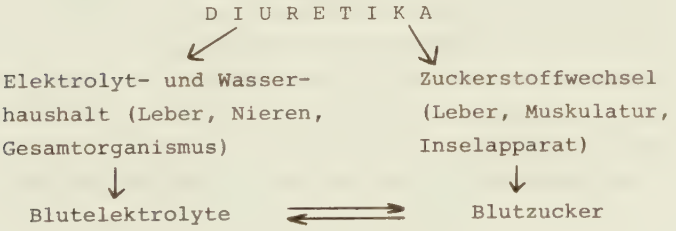
IV. D I S K U S S I O N

Verhalten der Blutzuckerwerte

Betrachtet man die umfangreiche Literatur der Diuretika, so findet man in Beziehung auf ihre Nebenwirkungen ein reichhaltiges Register, von denen man hier aufführen sollte:

1. Appetitlosigkeit
2. Brechreiz
3. Müdigkeit
4. Herzinsuffizienz
5. Störung des Purinstoffwechsels
6. Störungen des Zuckerstoffwechsels
7. Störung des Elektrolythaushaltes.

Besonders die letzten beiden Punkte unterliegen einem starken Interesse und sind von vielen Autoren beobachtet und beschrieben worden (CAFRUNI, DETTL, JAHRMÄRKER, HEIMSOTH, WOLFF etc.). Vereinfachend könnte man folgendes schematische Prinzip aufstellen:



Die meist diskutierteste Nebenwirkung von Diuretika ist der sog. Thiaziddiabetes. SENFT erklärt die Hyerglykämie als Hemmung der 3,5-AMP-Phosphodiesterase, deren Folge eine verstärkte Glykogenolyse ist. Im Gegensatz dazu handelt es sich nach Untersuchungen von GROSS um eine periphere Stoffwechselstörung. Zur Zeit wird auch eine Hemmung der Insulinausschüttung diskutiert.

In meiner Arbeit konnte ich die Angaben vieler Autoren (DOLLERY, FERGUSON, KRONEBERG, KÖNIGSTEIN, WOLFF) - die diabetogene Wirkung - zumindest für Mefrusid nicht ausdrücklich bestätigen.
Zwar war eine Tendenz zur Zuckererhöung (von 86,77 auf 91,33 mg % nach Mefrusidgabe, bzw. auf 87,82 nach Kombigabe) unverkennbar, aber eine Signifikanz im Rahmen statistischer Gesetze war daran nicht abzuleiten.
Dem muß noch hinzugefügt werden, daß bei der Messung dieser Werte eine große Streubreite zu Tage trat.

Auch bezüglich der unterschiedlichen Auffassung der Blutzuckerwerte nach maximaler Leistung (KEUL) konnte kurz nach der maximalen Belastung weder ein Abfall noch ein Anstieg festgestellt werden.
Dies könnte folgendermaßen interpretiert werden:

Obwohl, wie später aus Serum-Lactat und Serum-Pyruvatkonzentration ersichtlich, werden bei diesen doch immensen muskulären Beanspruchungen erheb-

liche Mengen an Glykogen bzw. Glucose bei dem Prozeß der Glykogenolyse bzw. Glykolyse abgebaut und freigesetzt. Bedingt durch eine ergotrope Grundhaltung unserer Probanden wird eine vermehrte Katecholaminausschüttung herbeigeführt, die bilanzmäßig zu einer Glucosekonzentrationserhöhung führt (GOLLNICK); andererseits gilt es auch als bewiesen, daß bei starker körperlicher Betätigung ein verminderter Insulinabbau erfolgt (FRANCUSON, HERMANSEN, HOFMANN, METIVIER, NIKKILÄ, PRUETT).

Dies wären alles Faktoren, welche die Konstanz der Blutzuckerwerte erklären könnten. Bei der vollständigen Klärung dieser Frage müsste auch noch der Fettstoffwechsel ins Kalkül gezogen werden.

Verhalten des Lactats bzw. Pyruvats

Eine weitere Größe, die zunehmend bei ergometrischen Untersuchungen in den Vordergrund gerückt wird, stellt der Blutlactatspiegel dar. Er wird zur Zeit als einer, wenn nicht d i e limitierende Größe bei der Belastung im Rahmen der metabolischen Azidose diskutiert.

Er ist das Resultat einer Lactatinvasion ins Blut durch Diffusion und Transport aus der Arbeitsmuskulatur und Lactatelimination aus dem Blut durch Abdiffusion in den Extrazellulärraum des Organismus, sowie der Lactatbeseitigung durch Oxidation oder Resynthese zu Glykogen in der Muskulatur und der Leber.

Während die Energie für die Ausdauerbelastungen im wesentlichen auf aeroben Wegen bereit gestellt wird, benötigen kurze intensive und längere intensive Belastungen vorwiegend anaerobe Prozesse, d. h. die Energiegewinnung erfolgt über den Abbau von Glykogen zu Lactat ohne Verbrauch von Sauerstoff. Das in der Muskulatur produzierte Lactat findet sich wenig später im Blut wieder und führt trotz der Pufferungsmechanismen zu einer metabolischen Azidose.

Im Blut meßbare Lactatkonzentrationen von mehr als 4 m mol/l sind als Überschreitung der aeroben Kapazität zu werten und stellen einen wichtigen Bezugspunkt des Belastungsstoffwechsels dar. Dieser Wert

von 4 m mol/l wird auch als aerob-anaerobe (LIESEN, MADER) bzw. anaerobe Schwelle (KINDERMANN) bezeichnet.
Zur weiteren Kennzeichnung einer aeroben zu einer teilweisen anaeroben Energiebereitstellung wurde zusätzlich die aerobe Schwelle bei etwa 2 m mol/l Lactat festgesetzt, vor deren Überschreitung eine rein oxidative Energiebildung besteht (KEUL).
Das Oxidationsprodukt von Lactat, das Pyruvat, ist bei den ergometrischen Serumuntersuchungen ziemlich in den Hintergrund verdrängt worden.

Bei meinen Untersuchungen des Lactat- bzw. Pyruvatspiegels zeigte sich weder bei den Ruhewerten noch bei den Belastungswerten eine unterschiedliche Beeinflussung von Seiten der beiden getesteten Medikamente.

Im Verlaufe der zunehmenden Belastung stellte sich eine 7 - 10-fache Steigerung des Lactatwertes von 9,8 mg/100 ml auf ca. 80 mg/100 ml heraus, ein Maß für die anaerobe Kapazität. Wie bereits angesprochen, wird die Lactatkonzentration als eine der wesentlichsten Determinanten der Leistungsgrenze diskutiert. Bezugnehmend auf den signifikanten Leistungsabfall nach Mefrusid, aber den konstant gebliebenen Lactatspiegel konnte dieses Problem nicht zufriedenstellend gelöst werden.

Auch die Pyruvatkonzentration nach maximaler Belastung blieb sowohl nach Mefrusidgabe als auch nach Kombiapplikation unbeeinflußt. Die Konzentrationserhöhung fiel erklärlicherweise um das ca.

2-fache bedeutend geringer aus, als beispielsweise die Lactaterhöhung; daraus kann gefolgert werden, daß bei unseren Probanden in erster Linie die, wie auch erwartet, anaerobe Energiegewinnung bedeutend stärker am Gesamtprozeß beteiligt war.

Verhalten der Elektrolyte

Den Elektrolyten kommt im Rahmen der muskulären Leistungsfähigkeit eine große Bedeutung zu. Ohne die Konzentrationsgradienten an der muskulären Zellmembran sind Kontraktionsvorgänge nicht denkbar.
Bei der Muskelfaser des ruhenden Menschen ist zwischen der inneren und äußeren Membranoberfläche eine elektrische Potentialdifferenz, das Membran- oder Ruhepotential, von ca. - 90 m V nachweisbar (RIECKER,BOLTE, V. BUBNOFF).

Dieses Potential wird vornehmlich durch die hohen Konzentrations- (innen 20 - 40 mal mehr Kalium als außen) und die weitaus höhere Permeabilität der Membran für Kalium als für Natrium (Natrium - außen 10 - 15 mal höher als innen) hervorgerufen (zusammenfassende Darstellung REICHEL).

Der tierexperimentelle nachgewiesene Ausstrom von K^+ aus der Muskelzelle bei Kontraktionsarbeit (FLECKENSTEIN) kann ebenfalls am Menschen durch Messung arteriovenöser Differenzen der arbeitenden Muskulatur nachgewiesen werden (NÖCKER, KEUL, DOLL unveröffentlicht).
Die Tatsache, daß der arbeitende Muskel Kalium verliert, läßt erwarten, daß ein hoher K^+-Verlust auch zu einer entsprechenden Einschränkung der muskulären Arbeitsfähigkeit führt (KEUL, HARALAMBIE). Bedingt ist dies offensichtlich bei einer längeren intensiven muskulären Anstrengung durch ein den K^+ - Na^+ Konzentrationsgradienten aufrechterhaltendes

Enzymsystem (insbesondere ATP-ase-System) während der anaeroben Stoffwechselsituation.

Wegen der Besonderheit des Versuches nach einer Kalium-senkenden Diuretikatherapie den Kaliumspiegel unter anaerober - sprich metabol. Azidosebedingungen zu bestimmen, sollte man eventuell hier im speziellen Fall etwas strikter Ruhezustand und Belastungszustand trennen. So sind die zur Zeit anfallenden Schwierigkeiten in etwa zu umgehen.

Bei der Therapie mit Diuretika sind immer wieder Hypokaliämien beschrieben worden, die gelegentlich so ausgeprägt waren, daß die Behandlung unterbrochen werden mußte.
Die eigenen Untersuchungen lassen ebenfalls einen hochsignifikanten Abfall des Kaliumspiegels während der Monotherapie mit Mefrusid erkennen. So fiel der durchschnittliche Kaliumwert von einem Ausgangspunkt von Ø 4,02 mval/l auf 3,41 mval/l. Zwar konnte nach der triamterenhaltigen Kombinationssubstanz ein Kaliumanstieg um immerhin 0,20 mval/l verzeichnet werden, doch stellt dieser Wert im Rahmen einer statistischen Aussage keine signifikante Steigerung gegenüber dem Mefrusidwert dar (von Ø 3,41 mval/l auf Ø 3,61 mval/l).
Auch konnte generell während der Belastung die Kaliumkonzentrationserhöhung im Serum verdeutlicht werden. So zeigte es sich, daß der durchschnittliche K^+-Wert ohne Medikament von 4,02 mval/l auf 4,09 mval/l, der K^+-Wert vor der Belastung von 3,41 mval/l auf 3,63 mval/l bei maximaler Belastung nach Mefrusidapplikation, der K^+-Wert nach Kombigabe ebenfalls von Ø 3,63 mval/l auf 3,79 mval/l signifikant anstieg.

Ausdrücklich sei hier noch vermerkt, daß die Konzentrationen bei einer ausgesprochen metabolisch azidotischen Stoffwechsellage gemessen wurden, so daß hier noch ein entsprechender Korrekturfaktor anzuwenden wäre.
Wie bereits oben erwähnt ist die Muskelzelle während des Kontraktionsvorgangs für K^+ erhöht permeabel, was zum Großteil für den Serumkaliumanstieg verantwortlich zeichnet. Vollständigkeitshalber seien noch FLYNN, MAIZELS, GLYNN, zitiert, nach deren Aussage es zu einer Vermehrung des Serumkaliums aus den Erythrozyten kommt. Auch sollte man sich nicht scheuen, Überlegungen zu dem relativ niedrigen K^+-Spiegel bei maximaler Belastung nach Mefrusidgabe bei einem deutlichen Leistungsabfall von Ø 276 Watt auf Ø 265 Watt anzustellen, zumal die konstant bleibenden Kreislaufparameter, respiratorischen Größen und die gleichbleibende Lactatkonzentration als eine der leistungslimitierenden Größen keine Klärung dieser Frage bringen. Unter diesem Aspekt ist vielleicht ebenfalls neben der Lactatkonzentration die Kalium-Serumkonzentration als eine der wesentlichen leistungslimitierenden Determinanten anzusehen (GROSS, persönl. Mitteilung). Zumindest tendenziell dazu paßt die weitere Feststellung, daß sich bei einer K^+-Erhöhung unter der triamterenhaltigen Kombinationssubstanz eine Steigerung der Wattzahl erreichen läßt.

Dem Postulat KUSCHINSKY's Diuretika als Natriuretika zu deklarieren, konnte ebenfalls zugestimmt werden. Sowohl nach Mefrusidgabe als auch nach

Verabreichung der Kombinationstestsubstanz war ein signifikanter Abfall von durchschnittlich 140,45 mval/l auf 134,35 mval/l bzw. 131,97 mval/l festzustellen.

Bei den Belastungswerten zeigte sich eine homöostatische Tendenz ab, d. h. die Natriumkonzentrationen bewegen sich zu den Normalwerten hin; trotz der erhöhten Na^+-Ausscheidung im Schweiß während der immensen Belastung scheint hier die regulierende Funktion der Niere als "kreislaufstabilisierender" Faktor in Kraft zu treten.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

Mefrusid (Baycaron^{R}) wurde in einer Dosis von 2 x 25 mg (= 2 x 1 Tabl) täglich über 3 Tage gegeben; die anschließenden 4 Tage wurde ein Kombinationspräparat (bestehend aus 25 mg Mefrusid und 25 mg Triamteren/Tablette) in einer Dosis von 2 x 1 Tablette täglich verabreicht. Das Probandengut umfaßte dabei 20 Testpersonen.

Elektrolythaushalt (Natrium und Kalium), Lactat, Pyruvat, Glukose wurden in ergometrischer Belastung vor und nach Applikation der beiden Testsubstanzen an 20 jungen, durchwegs männlichen Probanden gemessen.

Unter den vorgenannten Versuchsbedingungen ergaben sich nach Mefrusid-Applikation folgende Ergebnisse:
Ein deutlicher Natrium- und Kaliumabfall im Blut, Lactat, Pyruvat und Glukose blieben unverändert. Von den Kreislaufgrößen zeigte der Puls keine Veränderung, der systolische Blutdruckwert verminderte sich signifikant, während sich der diastolische Wert bei maximaler Belastung erhöhte. Maximale Sauerstoffaufnahme, anaerober Verbrauch, Gesamtsauerstoffverbrauch, Atemäquivalent, RQ, AMV blieben unverändert, der Sauerstoffpuls verbesserte sich, die maximal erreichte Leistung ging signifikant zurück.

Nach dem Kombinationspräparat ergaben sich folgende Resultate:
Ein Kaliumanstieg vor und nach Belastung, ein Natriumabfall vor Belastung, Lactat-, Pyruvat-, und Glukose-Konzentrationen blieben unverändert, Puls und Blutdruck blieben ebenfalls unbeeinflußt. Maximale Sauerstoffaufnahme, anaerober Verbrauch, Gesamtsauerstoffverbrauch, Sauerstoffpuls und AMV blieben unverändert, der RQ und das Atemäquivalent zeigten einen Anstieg; gleichzeitig war eine Verbesserung der erreichten Leistung (in Watt) festzustellen.

Diskutiert wurde neben dem Glucoseverhalten der deutliche Leistungsabfall nach Mefrusidgabe und der ebenso deutliche Leistungszuwachs nach der Kombinationstestsubstanz im Sinne einer Kaliumveränderung (ein deutlicher Leistungsabfall - bei Hypokaliämie, ein Leistungsanstieg mit zunehmendem Kalium). Zugrunde liegt dieser Hypothese neben den gleichbleibenden Kreislaufgrößen und Lungenfunktionsgrößen die konstanten Lactatkonzentrationen nach der Applikation der beiden Testsubstanzen.

Herrn Prof. Dr. med. Gross danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas. Seine freundliche Anleitung, Ratschläge und stete Diskussionsbereitschaft waren mir bei der Ausführung dieser Arbeit eine große Hilfe.

Herrn Prof. Dr. med. Franke, Direktor der Medizinischen Poliklinik Würzburg, danke ich für die Übernahme des Korreferats und dafür, daß er mir die Versuche und Arbeiten in seiner Klinik ermöglichte.

Sehr herzlich möchte ich auch Frau Dr. I. Haubitz danken, diemir bei der statistischen Auswertung des Themas eine große Stütze war.

Frl. S. Circulis danke ich für die Einführung in die Untersuchungsmethoden und für die Hilfestellung bei der Laborarbeit.

A U T O R E N V E R Z E I C H N I S

ASTRAND, P. — Progress in ergometry
In: 1. Internat. Seminar für Ergometrie
Hrsg. H. Mellerowicz u. Hangen

BABA, W.J., TUDHOPE, G.R., WILSON, G.H. — British Med. J. 11 (1962) 717

BRODYN, R. — Avery GS
An independent prelimary report about Mefrusid (1976)

CAFRUNY, D. — Diuretics in clinical practice
Postgrad. Med. 35 (1964) 246 - 251

CERMAK, J. — Wertung der Kriterien der Leistungsfähigkeit des Organismus bei der spiroergographischen Untersuchung aktiver Sportler
Sportarzt und Sportmedizin 21 (1970) 53 - 56

CZOCH, R.
LAMPRECHT, W. — In: Methoden der enzymatischen Analyse
Bergmeyer, 3. Auflage Band II
Verlag Chemie Weinheim 1974
S. 1491

DETTL, L.
SPRING, P.
Vergleichende pharmakolog. Prüfung eines neuen Saluretikums am gesunden Menschen
Z.ges.exp.Med. 134 (1960) 310

DOLLERY, C.T.
PENTCOST, B.L.
SAMAAN, N.A.
Drug induced Diabetes
Lancet 1 (1962) 735 - 737

DRANSFELD, B.
Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffpuls bei ergometrischer Leistung
Sportarzt und Sportmedizin 22 (1970) 22 - 24

FERGUSON, G.
Saluretic drug and Diabetes mellitus
American J. Cardiol. (1961) 563

FLECKENSTEIN, A.
Der Kalium-Natriumaustausch als Energieprinzip für Muskel und Nerv
(Berlin-Göttingen-Heidelberg) 1955

FLYNN, F.
MAIZELS, A.
Cation controll in human erythrocytes
J. Physiolog. 110 (1949) 301

FORTH, W.
HENSCHLER, D.
RUMMEL, W.
Pharmakologie und Toxikologie
1. Aufl. 1975 S. 242 ff.

FRANCKSON, J.R.M.
VANROUX, R.
LECLERQ, H.
Labelled insulin catabolism and pankreatic responsiveness during langterm exercise in man. hormone and metabolic research
(1971) 366

GEIGY
Wissenschaftliche Tabellen

GLYNN, I.M.
Ion fluxes in red cells
J. Physiolog. 134 (1956) 278

GLYNN, I.M.
The ionic permeability of the red cell membran
Progress Biophys. Chemie 8
(1957) 241

GOLLNICK in
J. KEUL
Factors controlling glycogenolysis and lipolysis during exercise in:
Limiting factors of physical performance
Ed.: J. Keul Thieme Verlag
Stuttgart

GROSS, W.
Der Kalium- und Glucoseaustausch zwischen Erythrozyten und Plasma
Münch. Mediz. Wochenschr. 50
(1966) 2528

GROSS, W. — Persönliche Mitteilung

GUTHMANN, J.
WAHLEFELD, A.W. — In: Methoden der enzymatischen Analyse
H.U. Bergmeyer, 3. Auflage,
Band II
Verlag Chemie Weinheim 1974,
S. 1510

HANGEN, G. — Atemzeitvolumen und Atemäquivalent bei ergometrischer Leistung
in 1. Internation. Seminar für Ergometrie
Hrsg.: H. Mellerowicz und G. Hangen
Institut für Leistungsmedizin,
Berlin 1965

HEIMSOTH, V.
HARTMANN, F.
DEIWICK, J. — Saluretika und Kohlenhydratstoffwechsel;
in: Hochdruckforschung, II. Symposium in Freiburg i.Br.
Georg Thieme Verlag Stuttgart
(1965) 244

HEIMSOTH, V.
BOLLINGER, R.
HARTMANN, F. — Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Kohlehydratstoffwechselstörung durch Saluretika
Med. Klinik 15 (1966) 579

HEISS, F. — Praktische Sportmedizin
F. Enke-Verlag Stuttgart 1964

HERMANN, R.
LANG, W.
Zeitschr. experiment. Medizin 135, 569 (1962)

HERMANSEN, L.
PRUETT, E.D.
OSNER, J.B.
GIERE, F.A.
Blood glucose and plasma insulin in response to maximal exercise and glucose infusion
J. appl. Physiol. 29 (1970) 13

HOFMANN, H.D.
FIEDLER, H.
GÜRTLER, H.
KIBITTEL, W.
Der Einfluß von Fahrradergometerarbeit, Sparring und Wettkampf auf die Plasmainsulinkonzentration und den Blutzuckerspiegel bei Boxern
Med. u. Sport 12 (1972) 119

HOHORST, H.J.
KREUTZ, F.H.
BUCHER, Th.
Biochem. Z. 332, 18 (1959)

HOLLMANN, W.
Kriterien der körperlichen, cardialen und pulmonalen Leisgungsgrenzen
in: 1. Internat. Seminar für Ergometrie
Hrsg.: Mellerowicz u. Hangen

HOLLMANN, W.
Die Trainierbarkeit des Kreislaufs bei Mann und Frau
Sportarzt und Sportmedizin 21 (1970) 26 - 27 u. 52 - 53

HOLLMANN, W. — Lungenfunktion, Atmung und Stoffwechsel im Sport
in: Zentrale Themen der Sportmedizin
Springer Verlag 1972

HUBER, P. — BAYROPHARMA, Persönliche Mitteilung

JAHNECKE, J. — Risikofaktor Hypertonie
Boehringer 1974

JAHRMÄRKER, H. — Allgemeine Nebenwirkungen der diuretischen Therapie
in: Diures und Diuretika
Internat. CIBA-Symposium (1959)
190 - 210

KEUL, J.
SIMON, G. — Bestimmung der individuellen anaeroben Schwelle zur Leistungsbewertung und Trainingsgestaltung
Dtsch. Ztsch. für Sportmedizin 7
(1979) 212

KEUL, J.
DOLL, E. — Unveröffentlichte Arbeiten

KEUL, J.
HARALAMBIE, G. — In: Zentrale Themen der Sportmedizin
Springer Verlag 1972, 96

KINDERMANN, W.
SIMON, G.
KEUL, J.
Dauertraining - Ermittlung der optimalen Trainingsherzfrequenz und Leistungsfähigkeit
Leistungssport 8, (1978) 34

KIRCHHOFF, H.W.
Sauerstoffaufnahme und Leistungsfähigkeit
Z. ärztl. Fortbildung 1, (1964) 51

KÖNIGSTEIN, R.P.
Diabetesmanifestation nach massiver Diuretikatherapie
Wiener Med. Wschr. 113 (1973) 356

KOEPCHEN, H.P.
In: Atmung (-Gauer-Kramer-Jung)
Band 6
Urban Schwarzenberg-Verlag

KRAUSE, R.
Die max. Sauerstoffaufnahme als Kriterium der cardiopulmonalen Leistungsfähigkeit
Inaugural-Dissertation, Med. Akad. Lübeck

KRONEBERG, G.
Diskussionsbemerkung
in: Hochdruck-Forschung
II. Symposium in Freiburg
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart
(1965) 392

KUSCHINSKY, G.
Lehrbuch der Pharmakologie
7. Aufl. S. 132 ff.

LANDON, J. J. clin. path. 15 (1962) 579

LASSEN, J.B.
NIELSEN, O.E. Acta pharmacol. toxicol. 20 (1963) 309

LAUDAHN, G. Klin. Wochenschrift 37 (1959) 850

LIESEN, H.
MADER, K.
HOLLMANN, W. Die Ausdauerleistungsfähigkeit bei versch. Sportarten unter besonderer Berücksichtigung des Metabolismus:
Zur Ermittlung der optimalen Belastungsintensität im Training
Leistungssport - Beiheft 7 (1977) 63

MADER, K.
LIESEN, H.
HOLLMANN, W. Zur Belastung der sportartspezif. Ausdauerleistungsfähigkeit im Labor
Sportarzt u. Sportmedizin 27 (1976) 80 u. 109

MAIZELS, A. Factors in active transport of cations
J. gen. Physiol. 112 (1959) 59

MELLEROWICZ, H. Ergometrie, 2. Auflage
München, Urbanu. Schwarzenberg 1975

METIVIER, G.
The effects of long lasting physical exercise and training on hormonal regulation
in: Metabolic adaption to prolonged physical exercise
Ed.: H. Howald, Birkhäuser-Verlag Basel 1974

MIGONE, L.
AMBROSOLI, S.
BARONIO, G.
Proc. 2nd. Internat. Congr. nephrol.
Prague 1963
Excerpta Med. F., Amsterdam 1964, 669

NIKKILA, E.A.
TASKINEN, M.R.
MIETTINEN, T.A.
Effects of muscular exercise on insulin secretion
J. Americ. Diab. Ass. 17 (1968) 209 - 218

NÖCKER, J.
Einfluß von Kaliummangel auf die muskul. Leistung der Ratte
Pflügers Archiv ges. Physiol. 263 (1966) 341

NOWACKI, P.
Die Bedeutung des Ventilatoren-RQ bei ergometrischer Leistung
im Kongreßbericht des I. Internat. Seminars für Ergometrie
Hrsg.: Mellerowicz H. u. Hangen G.
Berlin, Ergen-Verlag 1965, S. 92

PANSOLD, B.
ROTH, W.
WUSCHEK, H.
Zur Einschätzung der Sauerstoffaufnahme in der Leistungsdiagnostik
Medizin u. Sport (1971) 162 - 171

RICK
HERMANN, R.
Ztsch. Experim. Mediz. 136 (1962) 221

RIECKER, G.
BOLTE, H.D.
V.BUBNOFF
Ein Verfahren zur Messung von Einzelfaserpotentialen menschlicher Muskelzellen in situ
Pflügers Archiv ges. Physiol. 277 (1963) 231

REICHEL, H.
Muskelphysiologie
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960

SCHMIDT, F.H.
Klin. Wschr. 39 (1961) 1244

SENFT, G.
Beeinflussung hormonaler und enzymatischer Regulationen des Kohlenhydratstoffwechsels bei Anwendung von Benzothiadiazinen
Internist 7 (1966) 426

SHALDON
RYDER
British Med. J. 2 (1962) 717

STERNBERG, J.
The significance of the central circulation for the aerobic work-capacitiy under various conditions in young healthy persons
Acta physiol. Scandin 68 (suppl. 273) (1966) 1 - 26

STEGEMANN, J.
Leistungsphysiol. in:
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie
Hrsg.: W.D. Keidel
Thieme Verlag Stuttgart, (1975)
Kap. 13 - 2

WOLFF, F.W. Drug induced Diabetes
J. Americ. Med. Assoc. 185 (1963)
568 - 575

ZENDER, R.
MÄRKI, H. Neue Größen und Maßeinheiten in
der klin. Chemie und Hämatologie
Schw. Gesellschaft für klin.
Chemie 1972

ZUIDEMA, P. In Sportmedizin 1 - Seminar
Monatskurse für die ärztl. Fort-
bildung 28 (1978) 217, Nr. 6

ZUIDEMA, P. In Sportmedizin 3 - Seminar
Monatskurse für die ärztl. Fort-
bildung 28 (1978) 295, Nr. 8

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 13.11.1948 als Sohn der Gastwirtseheleute Ludwig Kammermayer und seiner Frau Theresia, geb. Winter, in Neukirchen b. Hl. Blut geboren. Hier besuchte ich auch die Volksschule bis zum Übertritt in das Naturwissenschaftliche Mathematische Gymnasium in Cham, wo ich 1970 mein Abitur ablegte.

Nach einer 2-jährigen Apothekerassistentenausbildung in der Adler-Apotheke Kötzting legte ich in Landshut (Ndby.) mein Examen ab.
Nach Vertretungen in verschiedenen Apotheken entschloß ich mich 1974 zum Studium der Medizin.
Von 1974 - 1979 absolvierte ich an der Universität Würzburg mein Studium, das ich mit dem Praktischen Jahr in Coburg 1980 abschloß.
Am 7. Okt. / 6. Nov. 1980 legte ich mein Staatsexamen an der hiesigen Universität Würzburg ab.

Würzburg, den 3. Dezember 1980

Ludwig Kammermayer

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80